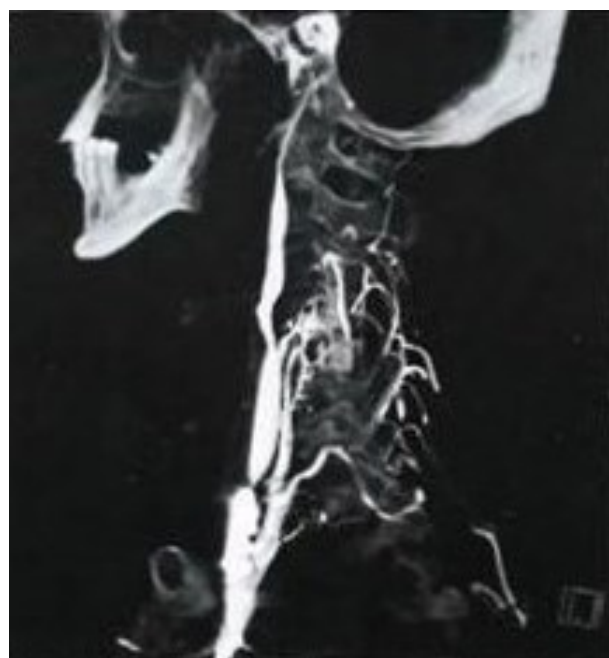


Zuzana Klučková

**Problémy CT, MRI a USG vyšetření s kontrastem**

Problems of Contrast Agent in CT, MRI and USG  
diagnosis

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



VŠB – Technická univerzita Ostrava  
Fakulta elektrotechniky a informatiky  
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

# **Problémy CT, MRI a USG vyšetření s kontrastem**

Problems of Contrast Agent in CT, MRI and USG  
diagnosis

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2014

Klučková Zuzana

VŠB - Technická univerzita Ostrava  
Fakulta elektrotechniky a informatiky  
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

## Zadání bakalářské práce

Student: **Zuzana Klučková**  
Studijní program: B2649 Elektrotechnika  
Studijní obor: 3901R039 Biomedicínský technik  
Téma: **Problémy CT, MRI a USG vyšetření s kontrastem**  
**Problems of Contrast Agent in CT, MRI and USG diagnosis**

Zásady pro vypracování:

1. Rešerše a zhodnocení současného stavu problematiky kontrastních látek.
2. Obecné principy kontrastních látek, jejich farmakokinetika a farmakodynamika.
3. Význam tlakových injektorů při aplikaci kontrastní látky.
4. Návrh a realizace kalkulátoru pro automatickou optimalizaci dávky kontrastní látky.
5. Testování a zhodnocení přínosu navrženého kalkulátoru v klinické praxi.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] *Contrast media in MRI: international workshop Berlin, February 1-3, 1990*. Editors, G. BYDDER ... [et al.] ; managing editor, J.C. DINGER. Bussum, Netherlands: Medicom, 1990, xx, 484 p. : ill. ISBN 90-513-9048-3.
- [2] *Contrast media in ultrasonography: basic principles and clinical applications*. Editor by Emilio QUAIA. 1st ed. New York, NY: Springer, 2005, p. cm. ISBN 3-540-40740-5.
- [3] KRAUSE, Werner, vol.ed. *Contrast agents I: magnetic resonance imaging*. Berlin: Springer, 2002. ISBN 978-3-540-42247-1.
- [4] KRAUSE, Werner, vol.ed. *Contrast agents II: optical, ultrasound, X-ray imaging and radiopharmaceutical imaging*. Berlin: Springer, 2010. ISBN 978-3-642-07789-7.
- [5] DAWSON, Peter, David O. COSQROVE and Ronald G. GRAINGER. *Textbook of contrast media*. 1st edition. Boca Raton: CRC Press, 1999, 612 p. ISBN 978-1-899066-31-5.
- [6] DAWSON, Peter and Wolfram CLAUS, eds. *Contrast media in practice: questions and answers*. 2nd ed. New York: Springer Verlag, 1998, xix, 304 p. ISBN 978-3540647591.
- [7] VÁLEK, Vlastimil a Jan ŽÍŽKA. *Moderní diagnostické metody: Magnetická rezonance. III. díl*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1996, 43 s. ISBN 80-701-3225-6.

Formální náležitosti a rozsah bakalářské práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Iveta Bryjová**

Datum zadání: 01.09.2013

Datum odevzdání: 07.05.2014



doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.  
*vedoucí katedry*



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.  
*děkan fakulty*

## Prohlášení studenta

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.

V Ostravě dne 7. 5. 2014

*Klučková*  
.....  
Klučková Zuzana

## Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Ivetě Bryjové za odborné vedení, cenné rady a připomínky při konzultacích. Rovněž děkuji lékaři Oddělení intervenční radiologie Třinecké nemocnice Podlesí a. s. MUDr. Michalovi Kodajovi za konzultace, vstřícnost a pomoc při získání potřebných informací a podkladů. Vážím si jejich trpělivosti a času, který této práci věnovali.

## Abstrakt

Cílem této bakalářské práce je realizace kalkulátoru pro automatizovaný výpočet optimální dávky podané kontrastní látky u vybraných radiodiagnostických vyšetřovacích metod. Práce obsahuje jak přehledné shrnutí dnes používaných kontrastních látek při vyšetření pomocí CT, MRI a USG (kontrastní látky na bázi jódu, gadolinia a mikrobubliny), tak jejich nežádoucí účinky, rovnice pro výpočet glomerulární filtrace a hodnoty potřebné k vytvoření funkčního kalkulátoru v programovacím jazyce C#. Aplikace se ovládá pomocí grafického uživatelského rozhraní, ve kterém se dají jednotlivé vstupní parametry měnit (pohlaví, hmotnost, hodnota kreatininu, indikace aj.).

## Klíčová slova

kontrastní látka, glomerulární filtrace, nefrogenní systémová fibróza, nefrotoxická, MDRD rovnice, výpočetní tomografie, magnetická rezonance, ultrasonografie

## Abstract

The aim of this bachelor thesis is to implement a calculator for automated optimize dose of contrast agent at radio-diagnostics methods. The work contains a clear summary of currently used contrast agents in CT, MRI and USG diagnosis (contrast agents based on iodine, gadolinium and microbubbles), as well as their side effects, all equations for glomerular filtration and values needed to create a functional calculator in programming language C#. The application is controlled via a graphical user interface, where all individual input parameters could be changed by user (sex, weight, amount of creatinine, indication, etc.).

## Key Words

contrast agent, glomerular filtration rate, nephrogenic systemic fibrosis, contrast induced nephropathy, MDRD equation, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, ultrasonography



## Seznam použitých symbolů a zkratek

CIN	Kontrastní látkou indukovaná nefrotoxicita
CKD	Chronické onemocnění ledvin
$C_{kr}$	Clearance kreatininu
CNS	Centrální nervová soustava
CT	Výpočetní tomografie
ESUR	Evropská společnost urogenitální radiologie
GdKL	Gadoliniová kontrastní látka
GFR	Glomerulární filtrace
HU	Hounsfieldova jednotka
JKL	Jódová kontrastní látka
KL	Kontrastní látka
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRA	MR Angiografie
MRI	Magnetická rezonance
NSF	Nefrogenní systémová fibróza
$S_{alb}$	Koncentrace albuminu v krevním séru
$S_{kr}$	Koncentrace kreatininu v krevním séru
SPIO	Malé superparamagnetické částice železa
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
$S_{urea}$	Koncentrace močoviny v krevním séru
USG	Ultrasonografie
USPIO	Velmi malé superparamagnetické částice železa

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Aplikace pozitivní kontrastní látky a) před kontrastem, b) po kontrastu.....	4
Obrázek 2: Molekulární struktura Gd-BT-DO3A.....	8
Obrázek 3: Molekulární struktura Gd-BOPTA.....	9
Obrázek 4: Molekulární struktura Gd-DO3A-butriol.....	10
Obrázek 5: Molekulární struktura Gd-DOTA.....	11
Obrázek 6: Molekulární struktura Gd-EOB-DTPA.....	13
Obrázek 7: Molekulární struktura Gd-DTPA-BMA.....	13
Obrázek 8: Stupnice denzity v Hounsfieldových jednotkách.....	15
Obrázek 9: Cirkulační čas v sekundách při podání KL do kubitální žíly.....	20
Obrázek 10: Molekulární struktura iohexol.....	22
Obrázek 11: Molekulární struktura iopromid.....	23
Obrázek 12: Molekulární struktura iomeprol.....	25
Obrázek 13: Molekulární struktura iodixanol.....	26
Obrázek 14: Molekulární struktura iobitridol.....	27
Obrázek 15: Molekulární struktura ioversol.....	28
Obrázek 16: Systém mikrobublin.....	29
Obrázek 17: Detail a popis automatického injektoru.....	42
Obrázek 18: Detail a popis vstříkovací hlavičky injektoru.....	43
Obrázek 19: Detail a popis detekčního modelu vzduchu.....	43
Obrázek 20: Medrad Stellant® CT injektor.....	44
Obrázek 21: Medrad Spectris® Solaris EP MR injektor.....	45
Obrázek 22: Medrad Mark V ProVis® Angiography Injection System.....	45
Obrázek 23: Blokové schéma závislosti parametrů.....	48
Obrázek 24: Úvodní obrazovka a výběr.....	49
Obrázek 25: Hlavní obrazovka vývojového prostředí.....	49
Obrázek 26: Pokyny pro výpočet dávky kontrastní látky.....	50
Obrázek 27: Výběr zobrazovací metody a kontrastní látky.....	51
Obrázek 28: Příklad výpočtu objemu kontrastní látky.....	52
Obrázek 29: Návrh uživatelského rozhraní – MDRD.....	53
Obrázek 30: Příklad výpočtu glomerulární filtrace.....	54
Obrázek 31: Tabulka klasifikace chronického onemocnění ledvin.....	55
Obrázek 32: Tabulka hodnot kreatininu v krevním séru.....	55
Obrázek 33: Kontraindikace pediatrickým osobám mladších 7 let.....	56
Obrázek 34: Upozornění na zvýšený výskyt nežádoucích účinků.....	57

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Doporučené dávkování Gadovist® .....	8
Tabulka 2: Doporučené dávkování MultiHance® .....	10
Tabulka 3: Doporučené dávkování ProHance® .....	11
Tabulka 4: Doporučené dávkování Dotarem® .....	12
Tabulka 5: Doporučené dávkování Omniscan® .....	14
Tabulka 6: Doporučené dávkování Omnipaque® pro intravenózní podání .....	22
Tabulka 7: Doporučené dávkování Omnipaque® pro intraarteriální podání .....	22
Tabulka 8: Doporučené dávkování Omnipaque® pro orální aplikaci .....	23
Tabulka 9: Doporučené dávkování Ultravist® pro kraniální CT vyšetření .....	24
Tabulka 10: Doporučené dávkování Ultravist® pro vyšetření konvenční angiografie .....	24
Tabulka 11: Doporučené dávkování Iomeron® pro CT mozku .....	25
Tabulka 12: Doporučené dávkování Iomeron® pro celotělové CT .....	25
Tabulka 13: Doporučené dávkování Visipaque® .....	26
Tabulka 14: Doporučené dávkování Xenetix® .....	27
Tabulka 15: Doporučené dávkování SonoVue® .....	31
Tabulka 16: Klasifikace chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease) .....	35
Tabulka 17: Hodnoty kreatininu dle rovnice MDRD .....	37

## Obsah

Úvod.....	1
TEORETICKÁ ČÁST .....	3
1 Kontrastní látky MRI .....	4
1.1 Magnetické vlastnosti.....	5
1.1.1 Paramagnetické .....	5
1.1.2 Superparamagnetické .....	5
1.2 Distribuce v organismu .....	5
1.2.1 Extracelulární .....	5
1.2.2 Intravaskulární.....	6
1.2.3 Tkáňově specifické.....	6
1.3 V praxi používané GdKL .....	6
1.3.1 Gadovist® .....	7
1.3.2 MultiHance®.....	9
1.3.3 ProHance® .....	10
1.3.4 Dotarem®.....	11
1.3.5 Primovist® .....	12
1.3.6 Omniscan® .....	13
2 Kontrastní látky CT .....	15
2.1 Dělení RTG KL a jejich vlastnosti .....	16
2.2 Podání kontrastních látek .....	17
2.2.1 Intravaskulární podání.....	17
2.2.2 Perorální podání .....	18
2.2.3 Perrektální podání .....	19
2.2.4 Podání do preformovaných dutin .....	19
2.2.5 Intraartikulární podání.....	19
2.2.6 Intratékální podání.....	19
2.3 Aplikace KL .....	19
2.4 V praxi používané JKL .....	21
2.4.1 Omnipaque® .....	21
2.4.2 Ultravist®.....	23

2.4.3	Iomeron® .....	25
2.4.4	Visipaque® .....	26
2.4.5	Xenetix .....	27
2.4.6	Telebrix® .....	28
2.4.7	Optiray™ .....	28
3	Kontrastní látky USG .....	29
3.1	V praxi používané USG KL .....	30
3.1.1	SonoVue® .....	30
3.1.2	Optison® .....	31
3.1.3	Echovist® .....	32
3.1.4	EchoGen® .....	32
4	Nežádoucí účinky .....	33
4.1	Nežádoucí reakce podle četnosti výskytu .....	33
4.2	Non-renální nežádoucí reakce .....	33
4.2.1	Akutní nežádoucí reakce .....	33
4.2.2	Pozdní nežádoucí reakce .....	34
4.2.3	Velmi pozdní nežádoucí reakce .....	34
4.3	Renální nežádoucí reakce .....	37
4.3.1	Renální nežádoucí reakce na jódové kontrastní látky .....	37
4.3.2	Renální nežádoucí reakce na gadoliniové kontrastní látky .....	37
4.4	Jiné nežádoucí účinky .....	37
4.4.1	Extravazace kontrastní látky .....	37
4.4.2	Těhotenství a laktace .....	38
5	Automatický tlakový injektor .....	39
5.1	Průtok a vliv katétru .....	39
5.2	Součásti injektoru .....	40
5.2.1	Ultrazvukový detektor .....	41
5.2.2	Popis jednotlivých součástí injektoru .....	41
5.3	Vybrané automatické injektory dostupné na trhu .....	44
5.3.1	Medrad Stellant® .....	44
5.3.2	Medrad Spectris® Solaris EP .....	44

5.3.3	Medrad Mark V ProVis®.....	45
	PRAKTICKÁ ČÁST.....	46
6	Návrh a realizace kalkulátoru.....	47
6.1	Základní parametry .....	47
6.2	Programovací jazyk C# .....	48
7	Popis části aplikace kalkulátoru .....	50
7.1	Kalkulátor pro optimální dávku .....	50
7.2	Výpočet glomerulární filtrace .....	52
7.3	Doplňující tabulky a upozornění .....	54
8	Závěr .....	58
	Seznam použité literatury.....	59

## Úvod

Kontrastní látka je chemický přípravek, který se v dnešní době stal nedílnou součástí především MR a CT vyšetření. Slouží k diagnostickým účelům a je jedním z faktorů, který ovlivňuje výsledný obraz. Vyšetřovací metoda ultrasonografie s použitím kontrastní látky není dosud tak rozšířena a aplikuje se pouze na některých specializovaných pracovištích.

Kontrastní látky se dělí dle vyšetřované metody, způsobu podání, farmakodynamiky a farmakokinetiky. Obecně se aplikují se pro zvýšení kontrastu, charakterizaci léze a pro hodnocení prokrvení souvisejících abnormalit. Ačkoliv se v dnešní době používají Státním ústavem pro kontrolu léčiv schválené a velmi dobře tolerované kontrastní látky, vyskytuje se řada nežádoucích reakcí, které mohou nastat pouze u některých pacientů a můžou způsobit různé nežádoucí účinky.

Problematika aplikace kontrastních látek v praxi je výrazná a to zejména se spojením aplikovaného objemu pacientovi, který často bývá nevyhovující jak pro pacienta, tak lékaře. Velké množství kontrastní látky zatěžuje pacienta a způsobuje nežádoucí reakce, které mohou vést v nejhorším případě k úmrtí. Malé množství je však nedostačující k diagnostickému hodnocení. Podané množství závisí na mnoha faktorech, tj. pohlaví, hmotnost, věk a hodnota kreatininu v krevním séru pacienta, dále od indikace a typu vyšetření.

## Cíl práce

Cílem mé bakalářské práce je na základě faktů problematiky podání kontrastních látek realizovat kalkulátor pro automatizovanou optimalizaci dávky kontrastní látky. Aplikace zahrnuje jak výpočet optimální dávky v mililitrech, tak výpočet glomerulární filtrace pacienta a další důležité hodnoty v přehledných tabulkách. Součástí aplikace je varování, signalizace v případě vzniku nežádoucích reakcí u pacienta s kritickými hodnotami, a možnost alternativního vyšetření. Kalkulátor je navržen primárně pro intuitivní použití v klinické praxi.

## Struktura práce

Bakalářská práce je strukturovaná na teoretickou a praktickou část. Teoretická část obsahuje 5 hlavních kapitol. První kapitola je zaměřena na vlastnosti a biodistribuci, Státním ústavem pro kontrolu léčiv schválených a nejpoužívanějších gadoliniových kontrastních látek při vyšetření pomocí magnetické resonance. Druhá kapitola se zabývá převážně jódovými kontrastními látkami používaných při vyšetření výpočetní tomografií. Kontrastní látky ultrasonografie, tzv. mikrobubliny, jsou popsány ve čtvrté kapitole. Kapitola 5 je stěženou částí textu bakalářské práce, popisuje nežádoucí účinky, kterým je důležité předcházet, případně léčit. Jedná se jak o non-renální, tak renální nežádoucí reakce. V této kapitole je uveden MDRD výpočet glomerulární filtrace. Poslední kapitolou teoretické části je šestá kapitola, ve které jsou popsány hlavní principy a funkce automatických tlakových injektorů.

Praktická část obsahuje 2 hlavní kapitoly. V první z nich je popsán návrh realizace kalkulátoru. Tedy výběr programovacího jazyka a ujasnění základních závislostí parametrů při výpočtu optimální dávky. V další kapitole je rozebrán popis jednotlivých částí aplikace.

Závěr shrnuje jak přínos navrženého kalkulátoru pro automatizovaný výpočet dávky kontrastní látky v klinické praxi, tak apeluje na bezpečnostní pravidla aplikace kontrastních látek.

Obrázek 3D zobrazení žilní předfáze na protititulu vytvořený pomocí výpočetní tomografie se speciální projekční metodou MIP (Maximum Intensity Projection) byl získán z odborné literatury [22].



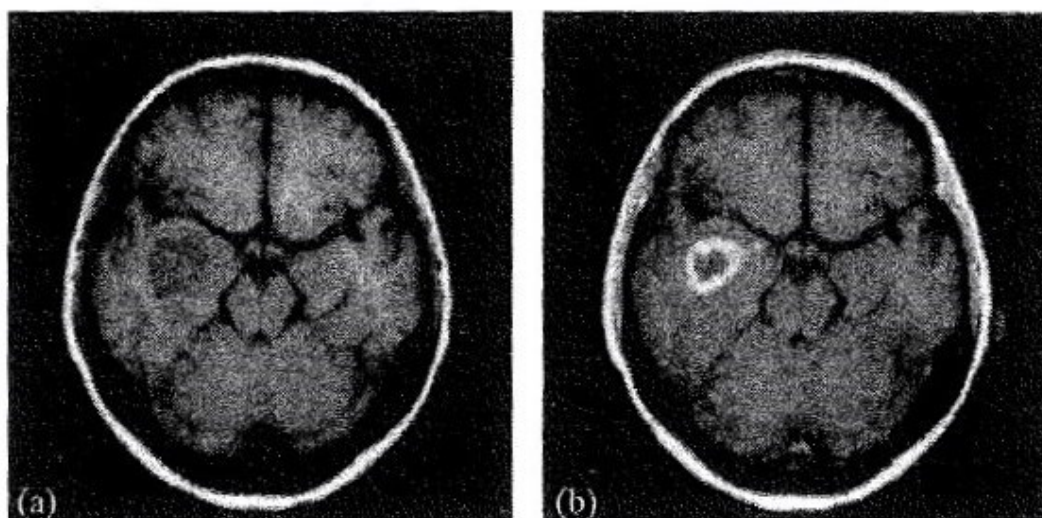
# TEORETICKÁ ČÁST

# 1 Kontrastní látky MRI

Magnetická rezonance (MRI – Magnetic Resonance Imaging) patří mezi moderní vyšetřovací zobrazovací metodu měkkých tkání. Orgány lidského těla jsou zobrazovány na základě jejich chování v silném magnetickém poli. Při vyšetření pomocí MRI se využívají cívky, které umožňují zobrazit rozdíly zdravé a patologické tkáně. MRI má ve většině indikací lepší tkáňový kontrast oproti vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT). Velkou výhodou MRI také je, že nevyužívá ionizující záření a nezatěžuje tak pacienta. MRI patří mezi nejsložitější a nejdražší zobrazovací metody. [12] [47]

Kontrastní látky (KL) se staly nedílnou částí MRI vyšetření a jsou jedním z faktorů, které ovlivňují výsledný MRI obraz. Oproti KL, které se používají u CT vyšetření, mají MRI KL několik výhod. CT KL jsou tzv. přímé látky, obsahují atom jódu nebo baria, který tlumí nebo rozptyluje dopadající rentgenový paprsek odlišně od okolní tkáně. Tento rozptyl umožňuje přímé vizualizace látky samotné, bez ohledu na její umístění. MRI KL jsou nepřímé, usnadňují relaxaci protonů a tím zkracují  $T_1$  a  $T_2$  relaxační čas. Koncentrace a dávkování těchto látek je mnohem menší než u CT KL, což částečně vysvětluje nižší výskyt nežádoucích reakcí u MRI KL. Kontrastní látky se aplikují pro zvýšení kontrastu, charakterizaci léze a pro hodnocení prokrvení souvisejících abnormalit. Mohou také poskytnout funkční morfologické informace. [12] [21] [43]

Schválené kontrastní látky pro MRI se dělí podle magnetických vlastností dále na *paramagnetické* a *superparamagnetické*, podle distribuce v organismu na *extracelulární*, *intravenózní* a *orgánově specifické látky*. Podle vylepšení obrazu se kontrastní látky dělí na *pozitivní* a *negativní* kontrastní látky. U pozitivních KL převládá zkrácení  $T_1$  (podélného) relaxačního času, kde dochází k zvýšení intenzity (jasu) a u negativních KL naopak k snížení jasu a to zkrácením  $T_2$  (příčného) relaxačního času. Z důvodu kvalitnějšího zobrazení MRI obrazu se častěji používají pozitivní kontrastní látky. Obrázek 1 zobrazuje zvýšení kontrastu mozkové léze získané pomocí aplikace pozitivní kontrastní látky. Nativní snímek vlevo (a), MRI snímek po aplikaci KL (b). [30] [46]



Obrázek 1: Aplikace pozitivní kontrastní látky a) před kontrastem, b) po kontrastu. [30]

## 1.1 Magnetické vlastnosti

### 1.1.1 Paramagnetické

Paramagnetickými látkami jsou převážně pozitivní stimulatory, které snižují  $T_1$  a  $T_2$  relaxační časy a zvyšují intenzitu signálu v  $T_1$  vážených MR obrazech. Aktivní složkou paramagnetických látek je ve většině případů **gadolinium** ( $Gd^{3+}$ ). Má vysoký magnetický moment a relativně pomalý elektronický relaxační čas. V jiném případě paramagnetických látek je aktivní složkou mangan ( $Mn^{2+}$ ), který má podobné vlastnosti relaxivity jako gadolinium, ale na rozdíl od gadolinia je to iont, který se přirozeně vyskytuje v lidském těle. Paramagnetické kovy nelze používat jako kontrastní látky ve své iontové formě, vzhledem k nežádoucí distribuci v organismu a také kvůli relativně vysoké toxicitě kovových iontů. Z těchto důvodů je aktivní složka (gadolinium nebo mangan) vázána na ligand, čímž se minimalizuje její toxicita. Výsledný kov – iont komplex je tzv. chelát. [1] [30]

### 1.1.2 Superparamagnetické

Částice oxidu železa (5–200 nm v průměru) se skládají z několika tisíc magnetických iontů a jsou nazývány superparamagnetickými vlastnostmi, jestliže jsou magnetické ionty vzájemně sladěny. Oxidy železa jsou rozděleny do dvou skupin v závislosti na celkové velikosti krystalu. V případě, že je průměr větší jak 50 nm, jedná se o tzv. superparamagnetické částice oxidu železa (SPIO – Super Paramagnetic IronOxide), zatímco v případě průměru menšího jak 50 nm, jsou nazývané jako velmi malé SPIO částice (USPIO – Ultra Small Superparamagnetic Iron Oxide). Magnetické momenty jednotlivých iontů železa, které tvoří SPIO a USPIO částice nebyly eliminovány, to znamená, že částice mají permanentní magnetický moment, který je velmi velký jsou-li vystaveny magnetickému poli, tedy mnohem větší než jedné molekuly gadoliniového chelátu. V důsledku jejich velikostí a magnetického momentu byly původně vyvinuty SPIOs jako  $T_2$  relaxační látky. Nicméně nová generace USPIOs s krystalem velikostí menší než 10 nm má vynikající vlastnosti a účinek jako  $T_1$  látka. V zásadě malé částice obíhají v krvi déle a mohou se hromadit v makrofázích lymfatických uzlin, jater a slezině, zatímco velké částice mají kratší poločas a zaměřují se konkrétně na játra. Po injekci jsou SPIO a USPIO částice metabolizovány na rozpustnou, non-superparamagnetickou formu železa, které je součástí organismu během několika dní (př. hemoglobin, ferritin, hemosiderin). [1] [30]

## 1.2 Distribuce v organismu

### 1.2.1 Extracelulární

*„Extracelulární kontrastní látky mohou být dále rozděleny na nízkomolekulární a vysokomolekulární.“ [37]*

Nízkomolekulární látky jsou převážně paramagnetické gadoliniové cheláty. Mezi tyto látky patří zejména Gd-DTPA (Magnevist®), Gd-DTPA-BMA (Omniscan®), Gd-DO3A-butriol (ProHance®) a Gd-DOTA (Dotarem®). Také Gd-BOPTA (MultiHance®) patří mezi extracelulární látky, jelikož je z 96 % vylučován ledvinami. [37]

Vysokomolekulární látky jsou tvořeny buď paramagnetickými sloučeninami gadolinia, které vytváří větší molekuly tím, že se váží na bílkoviny, nebo syntézou polymerních makromolekul s gadolinem. Vzhledem k velikosti molekul těchto látek, nemohou proniknout do intersticiálního prostoru. Zvyšuje se intravaskulární poločas. Tyto látky se využívají především při vyšetření, kde je nutné zobrazit první průchod kontrastní látkou danou oblastí (např. při perfuzi, 3D kontrastní angiografie). Zástupcem této skupiny je přípravek Gadovist®. [37]

### 1.2.2 Intravaskulární

Intravaskulární látky patří do nové třídy MRI kontrastních látek. Tyto sloučeniny mají výrazně větší velikost než extracelulární látky, čímž zabraňují úniku do intersticia. Jedním ze způsobů je použití USPIO. Druhým způsobem je použití gadoliniové ve vodě rozpustné molekuly s relaxivitou, která je vyšší než u extracelulárních látek. Makromolekula může být biologická (albumin) nebo chemická látka (polymer). Intravaskulární látky byly primárně vyvinuty pro MR angiografii, kde je cílem látka s relativně dlouhým vaskulárním poločasem a nejvyšší možnou relaxivitou. Potenciální výhodou použití intravaskulárních látek v MR angiografii je prodloužené zobrazovací okno. Vzhledem k delšímu času získání obrazu, se promítá do vyšší kvality rozlišení (poměr signálu a šumu) než u extracelulárních látek na bázi gadolinia. Nevýhodou tohoto přístupu v tzv. ustáleném stavu je, že arterie (tepny) a vény (žilky) jsou na obrázku rovnoměrně zvýrazněné, čímž je jejich rozlišení náročnější. Intravaskulární KL je např. přípravek Vasovist®. [12]

### 1.2.3 Tkáňově specifické

Ačkoli nespecifické extracelulární gadoliniové cheláty dominují v MR kontrastních látkách, tkáňově specifické kontrastní látky mají vlastnosti, které umožňují cílené MRI orgánů, jako jsou játra, lymfatické uzliny a MR angiografie (MRA). Gadoliniové tkáňově specifické kontrastní látky jsou stále častěji používány pro lepší detekci a charakterizaci jaterních lézí, k zlepšení účinnosti MRA a patří mezi ně například přípravek MultiHance® nebo Primovist®. Tyto látky jsou vylučovány hepatocyty do žlučových cest a v praxi se ukázaly jako bezpečné a dobře tolerované. [1] [12]

## 1.3 V praxi používané GdKL

Schválené MRI kontrastní látky pro klinické použití, jsou na bázi gadolinia (GdKL) a patří mezi ně [Gadovist®](#), [Multihance®](#), [ProHance®](#), [Dotarem®](#), [Primovist®](#), [Omniscan®](#). Jak již bylo zmíněno gadolinium je samo o sobě výrazně toxické, proto je potřeba jej upoutat v chelátu, který sice sníží jeho relaxivitu, avšak za předpokladu stability chelátu eliminuje jeho toxicitu. Stabilita chelátu se tedy ukázala v možné toxicitě MRI KL jako klíčová. [47]

Gadoliniové kontrastní látky mohou být rozděleny do dvou kategorií a to na nespecifické extracelulární cheláty gadolinia a látky s vysokou relaxivitou. Nespecifické extracelulární gadoliniové cheláty se neváží na bílkoviny a jsou vylučovány pouze ledvinami, zatímco látky s vysokou relaxivitou ukazují vazbu na bílkoviny a jsou vylučovány v různé míře žlučí, stejně jako ledvinami. [1]

Gadoliniové kontrastní látky jsou také klasifikovány podle chemické struktury ligandu, na které je vázáno gadolinium. Ligandy jsou buď lineární, nebo cyklické a mohou být ionické, které mají náboj v roztoku nebo neionické. Kontrastní látky s cyklickými ligandy jsou oproti lineárním stabilnější. [1]

Dělení gadoliniových kontrastních látek dle jejich vlastností: [1]

A. Nespecifické extracelulární cheláty gadolinia

- ionický, lineární ligand (gadopentetate dimeglumine – Magnevist®)
- neionický, lineární ligand (gadodiamide – [Omniscan®](#), gadoversetamide – Optimark®)
- ionický, cyklický ligand (gadoterare dimeglumine – [Dotarem®](#))
- neionický, cyklický ligand (gadobutrol – [Gadovist®](#), gadoteridol – [ProHance®](#))

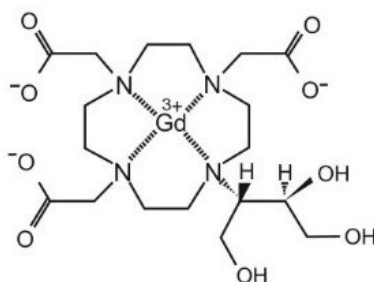
B. Látky s vysokou relaxivitou

- ionický, lineární ligand (gadobenate dimeglumine – [MultiHance®](#), gadofosveset triodium – Vasovist® a gadoxetate disodium – [Primovist®](#))

Extracelulární nespecifické gadoliniové kontrastní látky jsou podávány jako bolus injekce a jejich biodistribuce a farmakokinetika je podobná jódovým kontrastním látkám. GdKL s vysokou relaxivitou se chovají obdobně jako extracelulární nespecifické KL ihned po intravaskulární injekci. Nicméně, vzhledem k jejich vazbě na bílkoviny a biliárnímu vylučování, se jejich farmakokinetika liší. Z těchto KL je dostupný MultiHance®, který se používá především jako extracelulární látka. Vasovist® byl speciálně vyvinut pro MRA a Primovist®, který má největší biliární exkreci, se používá zejména pro vyšetření jater. [1]

### 1.3.1 Gadovist®

Gadovist, německé firmy Bayer, je první a jediná jednomolární kontrastní látka pro MRI. Gadovist je také extracelulární paramagnetická kontrastní látka, která v porovnání s jinými extracelulárními kontrastními látkami s gadoliniem obsahuje dvojnásobné množství gadolinia na jednotku objemu. Jednou z výhod dvojnásobné koncentrace je menší objem injekce, zejména je-li potřeba podat vysokou dávku. Kontrastní účinky zajišťuje gadobutrol (Gd-BT-DO3A), neionický cyklický ligand, který se skládá z trojmocného gadolinia a makrocyclického ligandu butrolu (kyselina dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyklodekan-trioctová). Molekulární struktura gadobutrolu na obrázku (Obrázek 2). Každý ml přípravku obsahuje 1,0 mmol kontrastní látky gadobutrol, ekvivalentní s 604,72 mg. Pomocnými látkami je sodná sůl kalkobutrolu, trometamol, roztok kyseliny chlorovodíkové a voda na injekci. [1] [3] [6]



Obrázek 2: Molekulární struktura Gd-BT-DO3A. [1]

Kontrastní látka Gadovist se používá k zesílení kontrastu při kraniální a spinální MRI, ke kontrastnímu snímání MRI dalších částí těla (jater, ledvin) a k zesílení kontrastu při angiografii pomocí magnetické rezonance (MRA). Doporučená dávka pro dospělé u kraniální, spinální a celotělové MRI je 0,1 mmol/kg (0,1 ml/kg). U kraniální a spinální MRI, zdali trvá podezření na léze a pomohla by informace o počtu, velikosti či rozsahu léze pro terapii pacienta, je možno podat další injekci Gadovistu s dávkou 0,1 ml/kg – 0,2 ml/kg během 30 minut od první injekce. Avšak celková maximální dávka Gadovistu, která může být podána je 0,3 ml/kg (ekvivalentní s 0,3 mmol/kg). Při MRA závisí na počtu snímávaných zorných polí. Jestliže je snímání jednoho zorného pole, potom se pacientovi do tělesné hmotnosti 75 kg podává 7,5 ml Gadovistu, pacientům s vyšší tělesnou hmotností 10 ml. To odpovídá dávce 0,1–0,15 mmol/kg tělesné hmotnosti. U snímání více zorných polí je pacientům do 75 kg aplikováno 15 ml Gadovistu a 20 ml pacientům s vyšší tělesnou hmotností. Podané množství odpovídá dávce 0,2–0,3 mmol/kg. Dětem od 7 let se doporučuje pro všechny indikace dávka 0,1 mmol/kg, která je dostačující k zodpovězení klinických otázek. Vzhledem k nedostatku údajů o eliminaci, bezpečnosti a účinnosti se podání Gadovistu mladším pacientům než 7 let nedoporučuje. Doporučené dávkování je přehledně shrnuto v tabulce (Tabulka 1). [3]

Tabulka 1: Doporučené dávkování Gadovist®.

	mozek, páteř	celotělová MRI	MRA
DOSPĚLÝ	0,1–0,2 mmol/kg	0,1 mmol/kg	➤ 0,1–0,15 mmol/kg* ➤ 0,2–0,3 mmol/kg**
DÍTĚ (od 7 let)	0,1 mmol/kg	0,1 mmol/kg	–

\* dávka pro snímání jednoho zorného pole; \*\* dávka pro snímání více zorných polí

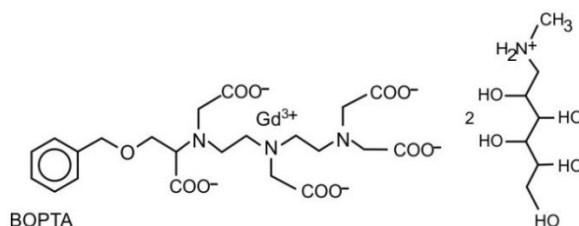
Potřebná dávka přípravku Gadovist je podána intravenózně jako injekce bolusu. Při perfuzním vyšetření je doporučeno použití injektoru. Kontrastní snímání MRI lze provádět ihned po aplikaci KL, ke kontrastnímu vyšetření jsou vhodné  $T_1$  – vážené sekvence a pro perfuzní vyšetření jsou doporučovány  $T_2$  – vážené sekvence. Optimální zesílení signálu je dosaženo během první pasáže tepnami při MRA. Při vyšetření CNS je optimální kontrast během 15 minut po intravenózním podání Gadovistu, čas záleží na typu léze a tkáni. [3]

Pro KL Gadovist neexistuje absolutní kontraindikace, při které by nemohl být přípravek podán, přesto je zapotřebí zvláštní opatrnosti při použití u pacientů s přecitlivělostí na gadobutrol nebo

jakoukoliv složku přípravku, u pacientů s dřívější reakcí na KL a také u pacientů s vážně sníženou funkcí ledvin. V takovém případě je rozhodnutí na lékaři, zda plánované vyšetření provede, či nikoliv. U těhotných a kojících žen se postupuje u všech GdKL stejně a podávají se pouze výjimečně. Problematika je shrnuta v kapitole Těhotenství a laktace. Problematika nežádoucích reakcí, které mohou vzniknout po podání jakékoliv GdKL, je uvedena v kapitole Nežádoucí účinky. Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími reakcemi na přípravek Gadovist jsou podle klinických studií bolesti hlavy, nevolnost, reakce v místě pichu injekce a pocit horka. Mezi nejzávažnější nežádoucí reakce, které byly u pacientů pozorovány, patří srdeční zástava, zástava dechu a anafylaktický šok. Ve vzácných případech byly pozorované opožděné alergické reakce, které nastaly po několika hodinách i po několika dnech. [3]

### 1.3.2 MultiHance®

Přípravek MultiHance italské firmy Bracco obsahuje ionický lineární ligand gadobenate dimeglumine, Gd-BOPTA (Obrázek 3), kdy 1 ml roztoku MultiHance obsahuje 529 mg gadobenate dimeglumine (334 mg acidum gadobenicum + 195 mg megluminum). [1] [7]



Obrázek 3: Molekulární struktura Gd-BOPTA. [1]

Paramagnetická kontrastní látka MultiHance zlepšuje zobrazení jater, mozku a tepen při MRI vyšetření. Podle studií Merit, která se zabývá porovnáváním ekvivalentní dávky MultiHance a gadobutrolu (Gadovist®) v MRI hodnocení mozkových tumorů, je dokázáno, že MultiHance vykazuje lepší kontrastní zobrazení CNS lézí v porovnání s jinými gadoliniovými kontrastními látkami při podání ve stejné dávce. Kvalitnější kontrastní zobrazení nám umožňuje lepší kvalitativní a kvantitativní hodnocení obrazu, což je pro diagnózu velmi důležité. Mezi kvalitativní hodnocení řadíme okraje a ohraničení léze, rozsah a vnitřní strukturu léze, kontrastní odlišnost od okolní zdravé tkáně. Mezi kvantitativní hodnocení patří poměr kontrast/šum, poměr léze/okolí a míra sycení léze. [36]

Doporučená dávka MultiHance (viz Tabulka 2) u dospělých pacientů pro MRI jater je 0,05 mmol/kg (0,1 ml/kg), pro vyšetření mozku a páteře je doporučená dávka 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg), jak pro dospělé, tak děti od 2 let. U vyšetření cév tzv. angiografii je doporučená dávka pro dospělé 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg). MRI jater a MR kontrastní angiografii se nedoporučuje u dětí do 18 let. Pro zobrazení mozku, páteře a jater se doporučená dávka přípravku podává intravenózně buď jako bolus, nebo pomalou injekcí (10 ml/min). Pro MRA (magnetic resonance angiography) zobrazení je přípravek MultiHance podáván intravenózní injekcí jako bolus manuálně nebo za použití automatického injektoru. [7]

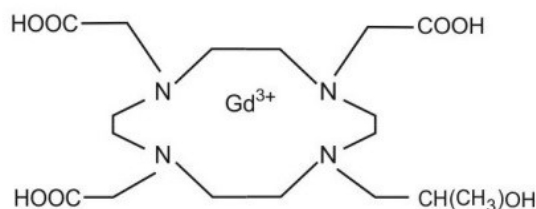
Tabulka 2: Doporučené dávkování MultiHance®.

	mozek, páteř	játra	MRA
DOSPĚLÝ	0,1 mmol/kg	0,05 mmol/kg	0,1 mmol/kg
DÍTĚ (2-18let)	0,1 mmol/kg	–	–

Před podáním kontrastní látky MultiHance, nebo kterékoliv jiné kontrastní látky je důležité dbát na případné nežádoucí reakce, především u pacientů s hypersenzitivitou na jakoukoli složku přípravku a u pacientů s anamnézou alergických či nežádoucích reakcí na gadoliniové cheláty. U takových pacientů a těhotným či kojícím ženám se podává KL MultiHance pouze v případě, je-li to nezbytně nutné. Kojení se doporučuje přerušit na dobu 24 hodin po podání KL (viz kapitola Nežádoucí účinky). MultiHance se nepodává pacientům s přecitlivělosti na benzylalkohol v anamnéze, který se v malém množství (< 0,2 %) může během uchování uvolnit z dimeglumingadobenátu. Nežádoucí reakce, konkrétně u přípravku MultiHance, byly pozorovány u méně než 0,1 % pacientů a nejčastějšími reakcemi bylo zvracení, nauzea, hyperhidróza, laryngální spasmus a vyrážka. [7] [39]

### 1.3.3 ProHance®

ProHance je paramagnetická kontrastní látka od italské firmy Bracco, jejíž základ tvoří gadoteridol (Gd-DO3A-butriol), neionický makrocyclický chelát (Obrázek 4). Tato chemická sloučenina se vyskytuje v 1 ml 0,5 mmol roztoku v množství 279,3 mg. Pomocnými látkami je vápenatá sůl kalteridolu, trometamol, roztok kyseliny chlorovodíkové, roztok hydroxidu sodného a voda na injekci. [1] [8]



Obrázek 4: Molekulární struktura Gd-DO3A-butriol. [1]

ProHance je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý sterilní roztok. Tato kontrastní látka se vyrábí a distribuuje jako injekční roztok ve skleněných lahvičkách obsahujících 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml nebo 50 ml nebo také jako injekční roztok ve skleněných před plněných injekčních stříkačkách obsahujících 5 ml, 10 ml, 15 ml nebo 17 ml. [8]

Přípravek zajišťuje při vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) zvýšení kontrastu mozku, míchy a celého těla včetně krku, jater, prsů a muskuloskeletárního systému a okolních tkání, což zlepšuje viditelnost abnormálně prokrvených tkání. [8]

ProHance se podává intravenózně, tj. aplikace kontrastní látky injekcí přímo do žíly. Podané množství v mililitrech závisí na tělesné hmotnosti pacienta a také na vyšetřované části těla.



Doporučená dávka pro děti (od 6 měsíců) a dospělého se opět liší (viz Tabulka 3). Obvyklá dávka u dospělých při MRI vyšetření mozku a páteře je 0,2 ml/kg – 0,6 ml/kg (0,1 mmol/kg – 0,3 mmol/kg). Pro MRI vyšetření celého těla se u dospělých doporučuje dávka 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg). K zobrazení mozkových a míšních patologických stavů se používá obvykle dávka 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Dávka 0,3 mmol/kg je vhodná k vyšetření s podezřením na metastáze v mozku. U dětí od 6 měsíců věku se uvádí doporučená dávka pro zobrazení patologických stavů mozku a míchy 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg) tělesné hmotnosti. Podání ProHance se nedoporučuje u dětí mladších 6 měsíců. [8] [11]

**Tabulka 3: Doporučené dávkování ProHance®.**

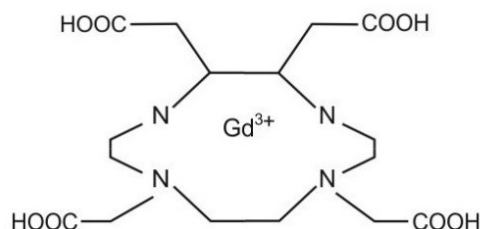
	mozek, páteř	celotělové MRI
DOSPĚLÝ	0,1–0,3 mmol/kg	0,1 mmol/kg
DÍTĚ (od 6 měsíců)	0,1 mmol/kg	0,1 mmol/kg

Novorozencům do 1 roku věku, vzhledem k nezralé funkci ledvin, lze ProHance podávat pouze po pečlivé rozvaze v maximální dávce 0,1 mmol/kg. Kontrastní látka ProHance se neaplikuje pacientům alergických na léčivou látku gadoteridol nebo pomocné látky obsažené v přípravku. Pokud to není zcela nezbytné, přípravek se nepodává také v těhotenství. U kojících žen se doporučuje, po podání KL, přerušit kojení po dobu 24 hodin. Problematika nežádoucích reakcí na GdKL je popsána v kapitole Nežádoucí účinky. [8] [11]

Přípravek ProHance je důležité správně uchovávat, lahvičku při teplotě do 25 °C a před plněnou injekční stříkačku při teplotě do 30 °C. Přípravek je nutno chránit před mrazem a světlem, měl by tedy být uchován v krabici. Jako jiné léky ani ProHance nesmí být používán po uplynutí doby uvedené na obalu. [8]

#### 1.3.4 Dotarem®

Dotarem je ionická cyklická paramagnetická kontrastní látka k intravenóznímu podání pro zvýšení kontrastu při vyšetření MRI u dětí a dospělých. Základní substancí je acidum gadotericum (Obrázek 5), která se vyskytuje v množství 279,32 mg v 1 ml injekčního roztoku. Pomocnými látkami je meglumin a voda na injekci. [27]



**Obrázek 5: Molekulární struktura Gd-DOTA. [1]**

Dotarem je čirý, bezbarvý až žlutý roztok, který se používá k terapeutické indikaci. Slouží k zobrazení patologických struktur CNS při vyšetření hlavy a páteře, jako jsou mozkové nádory,

prolapsy intervertebrálních plotének, nádory míchy a okolních tkání. Dotarem se aplikuje také při MRA a při celotělové MRI, kdy se vyšetřuje onemocnění břicha (nádory jater a pankreatu), renální onemocnění (renální nádory a cysty, vyšetření po transplantaci ledvin), onemocnění pánve (nádory uteru a ovarií), srdeční onemocnění (infarkt a sledování po transplantaci srdce), onemocnění prsu (nádory a vyšetření implantátu), onemocnění kostí a kloubů (nádory kostí a měkkých tkání). [1] [27]

Dotarem se podává pomalu intravenózně nebo jako bolusovou intravenózní injekcí a to vždy podle doporučeného dávkování (viz Tabulka 4). Dávka přípravku Dotarem, 0,2 ml/kg (tj. 0,1 mmol meglumin gadoterátu na kilogram tělesné hmotnosti), je stejné pro děti i dospělé a je obvykle dostatečná. Pro celotělovou MRI a v určitých neuroradiologických indikacích je někdy nutné užít i vyšší dávky, ta se však aplikuje 20–30 minut po dávce první a nedoporučuje se překročit celkovou dávku 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg). [27]

**Tabulka 4: Doporučené dávkování Dotarem®.**

	celotělová MRI	MRA
DOSPĚLÝ	0,1 mmol/kg	0,1 mmol/kg
DÍTĚ (do 18 let)	0,1 mmol/kg	–

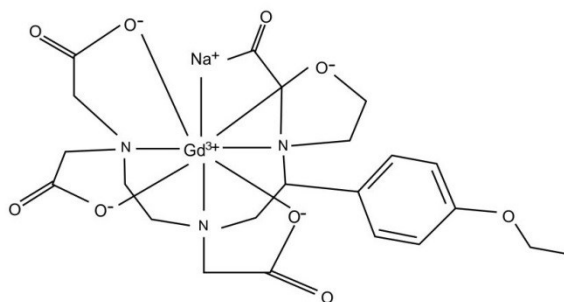
Chelátová struktura Gd-DOTA je z chemického hlediska vysoce stabilní a účinná látka, která nepodléhá metabolizaci. Přípravek Dotarem patří do skupiny s nejnižším rizikem výskytu NSF, přesto se nedoporučuje u pacientů se závažnými problémy s ledvinami a také u pacientů, kteří nedávno prodělali transplantaci jater nebo se na transplantaci v brzké době chystají. Pro nezbytné vyšetření novorozenců do 4 týdnů a kojenců do 1 roku, se podává pouze jedna dávka a další injekce nesmí být podána dříve než za 7 dní. Těhotným a kojícím ženám se kontrastní látka podává pouze v případě, je-li to nezbytné (viz kapitola Těhotenství a laktace). Z důvodu nedostatku informací o účinnosti a bezpečnosti se podání Dotaremu při angiografii nedoporučuje u dětí mladších 18 let. Gadoliniová kontrastní látka může v některých případech vyvolat různé nežádoucí účinky (viz kapitola Nežádoucí účinky). Konkrétně u Dotaremu byly často pozorovány bolesti hlavy a parestezie (mravenčení, svědění), teplo, chlad, nevolnost a kožní reakce. [27] [39]

Přípravek se na trhu distribuuje ve skleněných ampulích (5 ml), skleněných lahvičkách (10 ml, 15 ml, 20 ml) nebo hotové injekci, která obsahuje 15 ml nebo 20 ml roztoku. Dotarem je nutné uchovávat v krabici při teplotě 10 °C – 25 °C. [27]

### 1.3.5 Primovist®

Zesílení kontrastního účinku u přípravku Primovist, firmy Bayer, je zprostředkováno dinatrium-gadoxetátem (Gd-EOB-DTPA – Obrázek 6), iontovým komplexem, který obsahuje gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) a ligand, kyselinu etoxybenzyl-triamin-penta-octovou (EOB-DTPA). Označení Primovist 0,25 mmol/ml, znamená, že 1 ml injekčního roztoku obsahuje 0,25 mmol kyseliny gadoxetové (což odpovídá 181,43 mg). Přípravek také obsahuje 11,7 mg sodíku na 1 ml. Kontrastní látka Primovist se řadí mezi látky s vysokou relaxivitou, které mají inonický, cyklický ligand. Používá se zejména k vyšetření jater a to detekci fokálních jaterních lézí pomocí  $T_1$  – váženého obrazu, lze tedy také říci, že se jedná o tkáňově specifickou kontrastní látku. Přípravek Primovist je vodný roztok,

bezbarvý až světle nažloutlý, který se podává injekčně jako nitrožilní bolus rychlostí aplikace okolo 2 ml/s. [4]

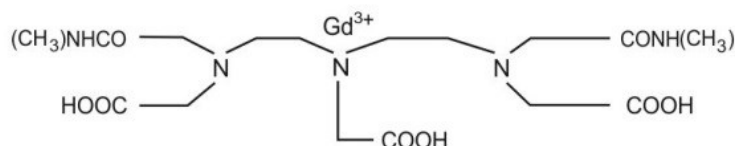


Obrázek 6: Molekulární struktura Gd-EOB-DTPA. [1]

Dětem do 18 let se Primovist nedoporučuje, vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost u takových pacientů doposud nebyla stanovena. Pro dospělé pacienty je doporučená dávka 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti. U pacientů se sníženou renální funkcí a u pacientů v perioperačním období transplantace jater platí, jako u všech gadoliniových kontrastních látek, že se kontrastní látka podává pouze v případě, jedná-li se o nepostradatelnou diagnostickou informaci. Těhotným a kojícím ženám se gadoliniová kontrastní látka nedoporučuje, v nevyhnutelném případě je podáno co nejmenší množství a kojení přerušeno na 24 hodin (viz kapitola Těhotenství a laktace). Kontraindikace přípravku je pro pacienty s přecitlivělostí na léčivou nebo kteroukoliv pomocnou látku, kterými je trometamol, trinitrium-kaloxetát, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda na injekci. Nejčastěji vyskytující se nežádoucí reakce u Primovistu je nevolnost, bolest hlavy, pocit horka a zvýšení krevního tlaku. Avšak, jako u ostatních kontrastních látek, se mohou vyskytnout i závažnější reakce (viz kapitola Nežádoucí účinky). [4]

### 1.3.6 Omniscan®

Omniscan obsahuje léčivou látku gadodiamidum (Gd-DTPA-BMA), 287 mg v 1 ml roztoku. Molekulární struktura látky na obrázku níže (Obrázek 7). Omniscan je neiontová, paramagnetická kontrastní látka, která se používá se pro kraniální, spinální a celotělové MRI po intravenózní aplikaci. Přípravek se také aplikuje pro vyšetření cév pomocí MRI, tzv. angiografie. Injekční roztok Omniscan je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý. Přípravek obsahuje nejen gadodiamidum, ale také pomocné látky, kterými jsou hydrát sodné soli kaldiamidu, roztok hydroxidu sodného, roztok kyseliny chlorovodíkové na úpravu pH a voda na injekci. [1] [24]



Obrázek 7: Molekulární struktura Gd-DTPA-BMA. [1]

Doporučená dávka pro vyšetření CNS je 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti až do 100 kg hmotnosti pacienta. Tato doporučená dávka je určena pro dospělé i děti od 4 týdnů věku. Při váze nad 100 kg obvykle stačí dávka 20 ml. U dospělých pacientů při podezření na metastázy v mozku lze podat dávku vyšší a to 0,3 mmol/kg do 100 kg tělesné hmotnosti, to odpovídá dávce 0,6 ml/kg. Nad 100 kg hmotnost obvykle stačí dávka 60 ml. Tato vyšší dávka může být podána jako intravenózní bolus u pacientů, jež byly dosažené výsledky nejasné s dávkou 0,1 mmol/kg. Může tedy pomoci druhý bolus 0,2 mmol/kg, podaný do dvaceti minut po první dávce. Pro celotělové vyšetření u dospělých pacientů je doporučená dávka 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg) nebo 0,3 mmol/kg (0,6 ml/kg) do tělesné hmotnosti 100 kg. Nad tuto hmotnost k dosažení diagnosticky adekvátního zobrazení postačí 20 ml – 60 ml injekčního roztoku. Dávkování u dětí od šesti měsíců věku je doporučená dávka pro celotělové vyšetření MRI pouze 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg). Omniscan se podává při MRA vyšetření pouze dospělým pacientům v doporučené dávce 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg). Toto vyšetření by mělo být provedeno během primární distribuce kontrastní látky, nebo vzápětí po injekci. Přehledné shrnutí doporučeného dávkování přípravku Omniscan je v následující tabulce (Tabulka 5). [24]

**Tabulka 5: Doporučené dávkování Omniscan®.**

	CNS	celotělová MRI	MRA
DOSPĚLÝ	0,1–0,3 mmol/kg	0,1–0,3 mmol/kg	0,1 mmol/kg
DÍTĚ	0,1 mmol/kg	0,1 mmol/kg	–

K optimálnímu zesílení kontrastu dochází během prvních minut po aplikaci, proto vyšetření CNS a celotělové vyšetření MRI je potřeba zahájit krátce po podání kontrastní látky. Zpoždění kontrastu je závislé na typu léze a tkáně avšak zvýšený kontrast obvykle trvá 45 minut po podání kontrastní látky. Pro vyšetření s přípravkem Omniscan jsou vhodné skenovací sekvence v  $T_1$  – váženém obraze. [24]

Látka gadodiamid je rychle distribuována do extracelulární tekutiny a objem distribuce odpovídá objemu extracelulární tekutiny. Průměrný distribuční poločas je okolo 4 minut, zatímco eliminační poločas je zhruba 70 minut. V závislosti na poklesu GFR je eliminační čas prodloužen u pacientů se sníženou renální funkcí pod 30 ml/min. Gadodiamid je vylučován převážně glomerulární filtrací ledvin, kdy 85 % preparátu je vyloučeno močí do 4 hodin po podání a 95 % – 98 % do 24 hodin po intravenózní aplikaci. [24]

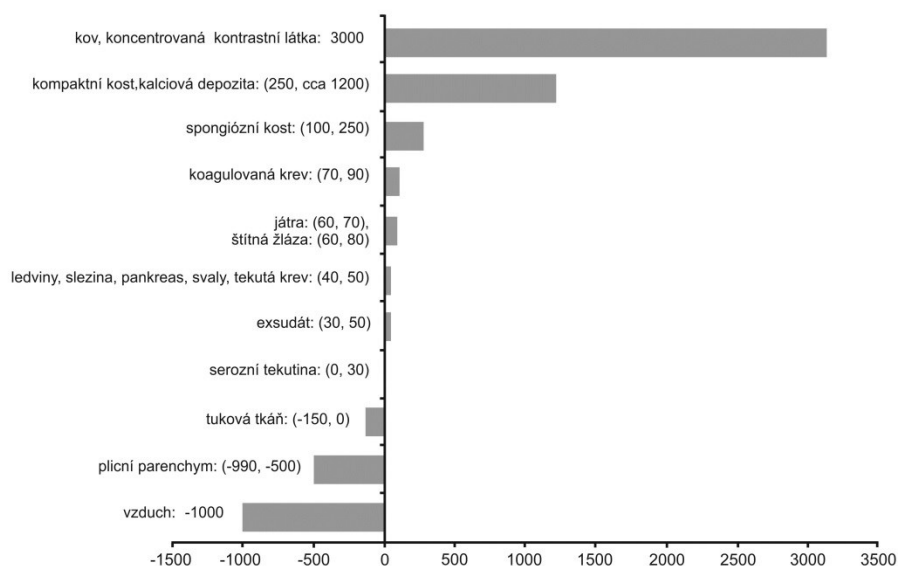
Přípravek Omniscan představuje nejvyšší riziko nefrogenní systémové fibrózy (NFS). Problematika nežádoucích reakcí a podání KL těhotným a kojícím ženám je popsána v kapitole Nežádoucí účinky. Zde je také popsáno u kterých pacientů je důležité věnovat pozornost při výběru a podání jakékoliv GdKL. Jedná se zejména o pacienty se sníženou funkcí ledvin, pacienti s hypersenzitivitou apod. [24]

Injekční přípravek Omniscan je vyroben firmou GE Healthcare a distribuován v různých systémech balení. Jedním z nich je tzv. PPX21N systém, který obsahuje před plněnou injekci o objemu 10 ml, 15 ml nebo 20 ml. Další systém je tzv. Sterifill CCP systém, který obsahuje opět před plněnou injekci o stejných objemech, ale tělo stříkačky je z polycycloolefinu (DB CCP). [24]

## 2 Kontrastní látky CT

Základní princip počítačové tomografie též výpočetní tomografie (CT – Computed Tomography) je založen na měření absorpce svazku rentgenového záření procházejícího v tenké vrstvě vyšetřované oblasti těla s použitím mnoha expozičních projekcí a následného počítačového zpracování obrazu. CT tvoří systém rotující rentgenky, která emituje úzce kolimovaný svazek záření ve tvaru vějíře, který prochází vyšetřovaným objektem a je registrován sadou detektorů přeměňujících prošlá kvanta rentgenového záření na elektrický signál, který je digitalizován a dále zpracován. Sektor detektorů se nachází na obvodu vyšetřovacího kruhu CT přístroje tzv. gantry. Princip zobrazení je denzitometrický – pomocí detekčního systému je změřen úbytek záření pohlcený prostředím mezi rentgenkou a detektorem. Zobrazení v jednom řezu je dáno čtyřrozměrnou maticí – první rozměr je poloha v ose x, druhý rozměr je poloha v ose y, třetí z-rozměr je šířka kolimace a čtvrtým rozměrem je míra zeslabení záření v daném bodě prostoru – tzv. denzita. [21] [34]

Při vyšetření počítačovou tomografií se měří denzita jednotlivých orgánů. Denzita se určuje pomocí Hounsfieldové jednotky (HU – Hounsfield unit), která se transformuje na škálu šedé barvy. Jedná se o stupnici, na které jsou definovány dva základní body  $-1000$  HU pro hodnotu denzity vzduchu a numerický střed  $0$  HU pro denzitu vody. Neřaděné kontrastní látky dosahují hodnot  $3096$  HU, stejně jako kovy. Na obrázku je znázorněna stupnice denzity v HU a intervaly denzit jednotlivých tkání (Obrázek 8). Podle HU lze látky rozdělit na hypodenzní, izodenzní a hyperdenzní. Izodenzní znamená, že denzita je rovna  $0$  HU, hyperdenzní – denzita větší jak  $0$  HU a hypodenzní – denzita menší než  $0$  HU. Průměrná denzita orgánů dutiny břišní je okolo  $40$ – $60$  HU. Hypodenzní je tuk, který má negativní denzitu ( $-100$  HU). Denzita pozitivních KL je podle jejich koncentrace řádově vyšší ( $200$ – $1000$  HU), jsou tedy hypertenzní. Denzita negativních kontrastních látek je různá pro plyny a tekutiny. U plyných látek je denzita  $-1000$  HU (hypodenzní) a u tekutin okolo  $0$  HU (izodenzní). [21] [44] [45]



Obrázek 8: Stupnice denzity v Hounsfieldových jednotkách. [21]

Tak jako v jiných oblastech rentgenové diagnostiky je i v případě nativního CT vyšetření většinou nutno denzitní rozdíly měkkých tkání, parenchymatózních i dutých orgánů a cévního systému zvýraznit pomocí vhodné KL, které zvyšují nebo snižují absorpci rentgenového záření. Kvalitní nativní kontrast poskytuje jen kostní tkáň, tuková tkáň, plicní parenchym a koagulovaná krev. [21] [44]

## 2.1 Dělení RTG KL a jejich vlastnosti

Základní rozdělení rentgenový kontrastních látek – pozitivní a negativní. *Pozitivní kontrastní látky* zvyšují absorpci RTG záření, které způsobí zastínění rentgenogramu. Mezi ně patří baryové kontrastní látky obsahující síran barnatý, a jódové kontrastní látky. U *negativních kontrastních látek* dochází k snížení absorpce a k projasnění obrazu. Jedná se zejména o plyny jako je oxid uhličitý, vzduch, nebo tekutiny (voda, metylcelulóza). Výsledkem kombinace pozitivní a negativní kontrastní látky je tzv. dvojkontrastní vyšetření. [1]

*Baryové kontrastní látky* jsou používány pro vizualizaci gastrointestinálního traktu, složené ze suspenze nerozpustných částic síranu barnatého ( $\text{BaSO}_4$ ). [1]

*Jódové kontrastní látky (JKL)* mohou být ve vodě nerozpustné – *olejové kontrastní látky*, nebo ve vodě rozpustné – *vodné jódové kontrastní látky*. JKL ve vodě rozpustné jsou v současné době u CT vyšetření nejpoužívanější a budou následovně detailně charakterizovány. [1] [45]

Jódové kontrastní látky ve vodě rozpustné jsou založeny na benzenovém jádře, ke kterému jsou připojeny 3 atomy jódu. Monomer, výchozí látka k vytvoření makromolekulárních látek, obsahuje jedno trijód-benzenové jádro. Dimer, molekula složená ze dvou menších jednotek (monomerů), má již dvě trijód-benzenová jádra. Jódové kontrastní látky jsou tedy soli organických sloučenin a mohou být rozděleny do dvou skupin podle jejich rozpustnosti ve vodě na ionické a neionické. Voda je v těle polarizovaná nerovnoměrně s pozitivními póly okolo atomů vodíku a negativními póly okolo atomů kyslíku. *Ionické jódové KL* jsou ve vodě rozpustné, disociují na dvě částice – negativní a pozitivní ionty, které přitahují negativní a pozitivní póly molekuly vody. *Neionické jódové KL* nedisociují, jsou tedy ve vodě poskytnuty v OH skupině. Elektrické póly v OH KL jsou přitahovány k elektrickým pólům molekuly vody. [1]

Osmolalita je dána poměrem kontrastní látky – počet atomů jódu v roztoku k počtu částic v roztoku. Kdysi měly kontrastní látky velkou osmolalitu ( $1500\text{--}2000 \text{ mosm}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), dnes se již kontrastní látky dělí na hyperosmolární, nízkoosmolární a izoosmolární. Osmolalita kontrastních látek ovlivňuje výskyt vedlejších reakcí, proto se rizikovým pacientům podávají izoosmolární kontrastní látky. [1]

Dělení jódových kontrastních látek dle jejich vlastností: [1]

1. Ionické monomerní
  - hyperosmolární KL (amidotrizoate, iothalamat, ioxthalamate – [Telebrix®](#))
2. Ionické dimerní

- nízkoosmolární KL (ioxaglate – [Hexabrix®](#))
- 3. Neionické monomerní
  - nízkoosmolární KL (iohexol – [Omnipaque®](#), iopentol – [Imagopaque®](#), ioxilan – [Oxilan®](#), iomeprol – [Iomeron®](#), ioversol – [Optiray®](#), iopromide – [Ultravist®](#), iobitridol – [Xenetix®](#), iopamidol – [Isovue Multipack®](#))
- 4. Neionické dimerní
  - izoosmolární KL (iotrolan – [Isovist®](#), iodixanol – [Visipaque®](#))

## 2.2 Podání kontrastních látek

Intravenózní podání kontrastní látky je základem pro CT vyšetření všech tkání těla. Nitrožilní aplikace také umožňuje po vyloučení ledvinami zobrazit dutý systém, močovody a močový měchýř a posoudit tak jejich morfologii či patologické procesy včetně poruch vylučování. Perorálně, perrektálně, intratekálně, intraartikulárně, do peritoneální dutiny a do močového měchýře se podávají kontrastní látky při vyšetření gastrointestinálního traktu a preformovaných dutin. [21]

### 2.2.1 Intravaskulární podání

V současné době u CT vyšetření převažuje intravaskulární podání a to převážně intravenózně podané nefrotropní JKL. V případě vyšetření jater po předchozí chemoembolizaci a u vyšetření selektivní portální fáze se podávají KL intraarteriálně. [21] [44]

Dynamiku syčení lze rozdělit na několik fází – žilní předfáze, arteriální fáze, žilní fáze, fáze ekvilibria. **Žilní předfáze** se využívá u přímého vyšetření podáním KL do vyšetřované žíly (syndrom obstrukce horní duté žíly) a nastává ihned po aplikaci. **Arteriální fáze** nastupuje po žilní předfázi a redistribuci přes malý krevní oběh. Arteriální fáze začíná mezi 20–30 s po zahájení podání KL a trvá přibližně 30 s. Arteriální fáze se využívá u tepenného systému, ledvin, endokrinních nádorů pankreatu a jater jako první fáze vyšetření. Konec arteriální fáze je již ovlivněn také přitékáním krve s kontrastní látkou z portální žíly. V **žilní fázi** se vyšetřuje velké žilní kmeny po předchozí recirkulaci. U vrátnicové žíly a dolní duté žíly se využívá metoda first – pass, tedy první recirkulace po průchodu kapilární sítí. Při vyšetření jater se jedná o tzv. portální fázi. V tomto okamžiku je denzita jaterního parenchymu nejvyšší a provádí se u vyšetření jater a pankreatu jako jednofázové vyšetření nebo jako druhá fáze multifázového vyšetření. **Fáze ekvilibria** nastává po 3–5 minutách a je již diagnosticky nepříliš výhodným obdobím. Využívá se např. u multifázického vyšetření jater jako pozdní sken (delay) namísto dynamického vyšetření a u vyšetření ledvin jako vylučovací fáze s kontrastní náplní vývodných močových cest. [21] [44]

Pravidla pro strategii vedení kontrastního CT vyšetření z opacifikačních zákonitostí: [44]

- vyšetření cév a parenchymových orgánů – skenovat v průběhu nebo těsně po skončení podání KL,
- vyšetření parenchymatózních orgánů (jater) – je třeba provést větší počet skenů před dosažením fáze ekvilibria,

- CT arteriografie – pro zachycení pouze tepen bez rušivých sousedních žil, musí skenování začít velmi brzy a posléze jej rychle ukončit (spirální způsob vyšetření)
- vyšetření lumen systémových žil (dolní dutá žíla a pánevní žíla) – skenování s delším časovým odstupem (60–120 s).

Způsob skenování s intravenózním podáním KL lze rozdělit na nedynamické kontrastní vyšetření, dynamické inkrementální kontrastní skenování a dynamické sériové kontrastní skenování.

#### **2.2.1.1 Nedynamické kontrastní vyšetření**

Za normálních okolností KL neproniká hematoencefalickou bariérou mozku a chybí tedy fáze ekvilibria mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem. Většinou není potřeba vyšetřovat dynamicky a příliš rychle, jelikož zvýšení denzity patologických útvarů přetrvává poměrně dlouho. Pacientům se podává manuálně ionická nebo neionická KL. Nedynamické kontrastní vyšetření mozku je jednou z mála oblastí vyšetření, která se již roky nemění. [44]

#### **2.2.1.2 Dynamické inkrementální kontrastní vyšetření**

Dynamické inkrementální kontrastní vyšetření (DICECT – dynamic incremental contrast enhanced CT) je nejběžnější způsob vyšetření cév a parenchymatózních orgánů. Vyšetření je prováděno v sekvenci vrstev v co možná nejkratším časovém odstupu (4–9 s), v mezidobí se vyšetřovací stůl posunuje k úrovni sousední vrstvy. Směr skenování lze nastavit buď kraniokaudálně (sestupně) nebo kaudokraniálně (vzestupně). Obecně platí, že čím delší je nejmenší nastavitelný interval mezi skeny, tím pomaleji a ve větším množství se musí podat bolus KL. Ve většině indikací je aplikován monofázický bolus o koncentraci 240–300 mgI/ml rychlostí 1–2 ml/s. [44]

#### **2.2.1.3 Dynamické sériové kontrastní skenování**

Cílem dynamického děje je porovnat změnu objektu zájmu na stejné úrovni v průběhu časového intervalu odpovídající periodicitě změn. Jednotlivé skeny jsou prováděny v různých krátkých časových intervalech (2–10 s). Při dynamickém vyšetření se podává většinou malé množství KL (20–60 ml) vysokou rychlostí (6–8 ml/s), zpoždění od zahájení intravenózního vstřiku bývá okolo 10–20 s a celková doba skenování 30–90 s. Vyšetření se provádí jednak kvůli posouzení charakteru a rozsahu perfuze tkáně či patologických útvarů a také z důvodu stanovení cirkulačního času pro cílené podání KL pro CT angiografii. [21] [44]

### **2.2.2 Perorální podání**

Při CT vyšetření jednotlivých orgánů dutiny břišní je zapotřebí vypít 1000–1500 ml naředěné hyperdenzní KL po doušcích s frekvencí jedno polknutí přibližně každých 10 s. Jódové kontrastní látky je nutné ředit s vodou v poměru 10–20 ml KL na 500 ml vody. Při vyšetření jícnu a pankreatu je nutné, aby pacient poslední část KL vypil těsně před vyšetření již v poloze vleže na vyšetřovacím stole. Vyšetření se provádí ihned po dopití, v hypotonii (před vyšetřením podaná intravenózně jedna ampulka Buscopanu) do 10–15 minut po dopití. [21] [44]



### 2.2.3 Perrektální podání

Při perrektálním podání KL je nutné, aby pacient den před vyšetřením omezil svou stravu na nízkotučnou a dodržoval dostatečný příjem tekutin. Z hyperdenzních KL je obvykle podávána jódová ředěná kontrastní látka přes rektální rourku. Její množství je závislé na rozsahu vyšetření (200–500 ml). Izodenzní a hypodenzní látky umožňují diferenciaci stěny tlustého střeva a jako negativní kontrastní látka pro perrektální podání slouží vzduch, který je vpravený do rekta rourkou. Vyšetření se většinou provádí v hypotonii. [21] [44]

### 2.2.4 Podání do preformovaných dutin

Pomocí zavedeného katétru lze kontrastní látkou naplnit močový měchýř, peritoneálním dialyzačním katétrem je možné naplnit i peritoneální dutinu. [21]

### 2.2.5 Intraartikulární podání

Intraartikulárně se kontrastní látka podává při CT artrografii. Podává se neiontová KL naředěná s lokálním anestetikem v poměru 1:1. Vyšetření lze provádět jako monokontrastní (objem podané KL by měl být v rozmezí 10–15 ml) nebo po aplikaci vzduchu jako dvojkontrastní. [21]

### 2.2.6 Intratékální podání

Intratékální podání KL se používá pro vyšetření CT perimyelografie a CT cisternografie. U CT cisternografie se podává jódová kontrastní látka (pozitivní) subokcipitální nebo lumbální punkcí v objemu 10–15 ml. [21]

## 2.3 Aplikace KL

Před aplikací jódové KL je nutné, aby byla zajištěna dostatečná hydratace pacienta, zvláště u starých osob a v teplých měsících. Pacient 4 hodiny před vyšetřením lační, přijímá pouze čiré tekutiny v malém množství (100 ml/hod) a nepřijímá již žádnou pevnou stravu. Pro aplikaci jódové KL a pro případnou léčbu komplikací je potřeba zajistit periferní cévní přístup a znát aktuální hodnotu hladiny kreatininu v séru. Po aplikaci jódové KL zůstává pacient alespoň 30 minut na pozorování a je opět potřeba zajistit dostatečnou hydrataci po dobu 24 hodin. [21] [32]

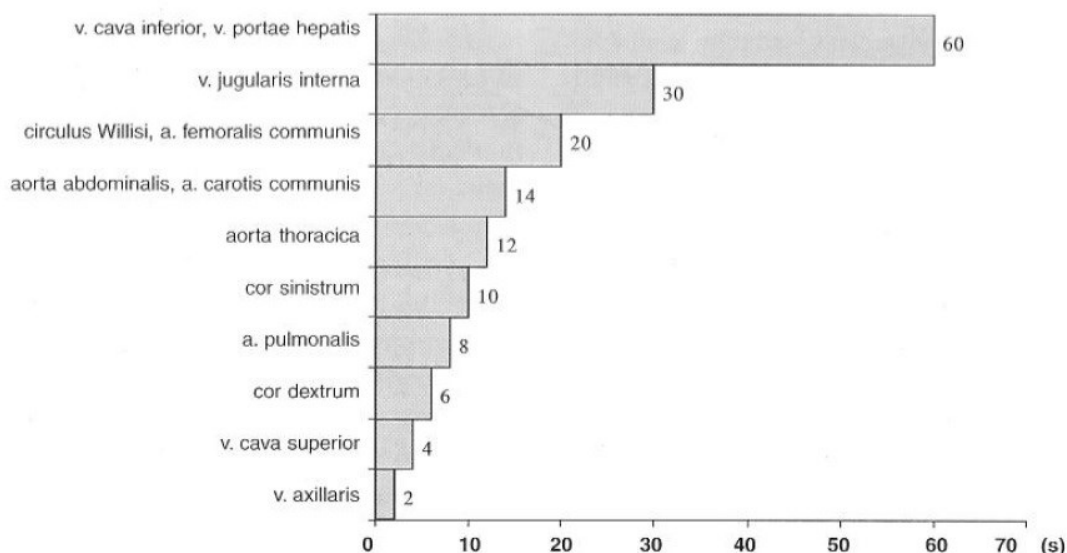
Nejběžnějším a vyhovujícím místem pro všechna CT vyšetření je podání kontrastní látky intravenózně kubitální žilou. KL prochází zprvu horní dutou žilou do pravého srdce, plicního řečiště a v závislosti na stavu srdeční činnosti dosahuje záhy systémového arteriálního řečiště. Při přímém vyšetřování žilního systému, při neumožňujícím přístupu z žil horní končetiny či při zavedeném žilním katéttru je možné podat KL žilou dorza nohy nebo femorální žilou. Podáním do centrální části žilního systému se KL rychle ředí mísením s množstvím přitékající krve, proto je vhodná vysoko-průtoková centrální kanyla. [21] [44]

Kontrastní látka se podává buď manuálně, nebo pomocí automatické pumpy (injektoru). **Manuálně** lze KL podat do periferní žíly rychlostí cca 1–2 ml/s. Ruční podání nezaručuje konstantní průtok, proto je stanovení cirkulačního času pouze orientační. Manuální podání je postačující u vyšetření aorty, plicnice a u žil velkého oběhu. Je ovšem nutné zvolit dynamické podání kontrastní

látky, tak aby bylo vyšetření provedeno ve fázi před nástupem ekvilibria, tedy během prvních 40 s. U CTA mozku, extrakraniálních úseků krkavic, viscerálních tepen a v indikacích CTA u diagnostiky nádorů slinivky a jater je manuální podání kontrastní látky již nedostačující. Kontrastní látka se v těchto případech podává **automaticky** přetlakovým injektorem, který umožňuje vyšší aplikační rychlosti (2,5–9 ml/s). Před podáním většího bolu KL je nutné se přesvědčit, zda je kanyla bezpečně umístěna v lumen žíly a zda nedochází k extravazaci (zkušební rychlý vstřík fyziologického roztoku v množství 10–20 ml). [21] [44]

Stupeň opacifikace cév a orgánů a možnost hodnocení sycení patologických lézí významně závisí na objemu, rychlosti a koncentraci jódu podané KL. Mezi další rozhodující parametry podání kontrastní látky patří způsob dávkování a načasování začátku skenování po zahájení aplikace.

**Cirkulační čas** – doba od zahájení intravenózního podání KL k vzestupu opacifikace vyšetřované cévy. Nejlépe se stanovuje dynamickým vyšetřením na předem zvolé úrovni. Doba cirkulačního času při podání do kubitální žíly lze vidět na obrázku (Obrázek 9). [21]



Obrázek 9: Cirkulační čas v sekundách při podání KL do kubitální žíly. [21]

**Bolus timing** – skenuje se v jediném místě po podání menšího bolu KL (10–20 ml). Z vývoje denzity ve zvolené, následně vyšetřované cévě se určí maximální opacita, a tak se určí předstih podání kontrastní látky. Jelikož organismus reaguje na podání většího množství jinak, není zaručeno, že ve stanoveném čase po podání KL přetlakovým injektorem bude náplň ve vyšetřované cévě optimální. [21]

**Bolus tracking** – zde se již nepodává oddělený bolus, ale aplikuje se kontrastní látka požadovaným průtok. Po dosažení požadované denzity ve zvolené cévě, přístroj automaticky začne vlastní helikální vyšetření. [21]

**Průtok, rychlost podání** je zásadním parametrem určující úroveň dosažené denzity v dané cévě. Udává se v ml/s a její hodnoty pro helikální vyšetření jsou v rozmezí 2–3 ml/s, pro perfuzní vyšetření až do 9 ml/s. Zvolením vysokého průtoku je nebezpečí prasknutí žíly, destrukce kanyly a naopak při zvolení malého průtoku dochází k ředění kontrastní látky v srdci. Přehnaný průtok může mít dvojí efekt, a to zejména na cirkulaci a kvalitu. V přívodné žíle se vytvoří výrazný hvězdicový artefakt z utvrzení záření nebo dojde k refluxu do dolní duté či jugulární žíly. [21]

**Zpoždění skenu** vychází z cirkulačního času. Aby se podaná kontrastní látka vždy dopravila do vyšetřované oblasti je zpoždění nástřiku nutné. [21]

**Objem kontrastní látky** u helikálního vyšetření lze vypočítat vynásobením průtoku a dobou naplánovaného vyšetření. Výsledný objem je poměrně velký, proto jej lze redukovat pomocí dvoufázového vyšetření. Jedno vyšetření proběhne v arteriální fázi a druhé v portální fázi. Redukovat objem podané KL je nutné zejména u pacientů se selháním ledvin, akutní ischemií mozku a u vyšetření transplantované ledviny. [21]

**Koncentrace jódu** – aby byl dosažen optimální kontrast, je důležité dodání dostatečného množství jódu do vyšetřované struktury. Postačující koncentrace je okolo 300 mgI/ml. Látka s vyšší koncentrací (400 mgI/ml) se podává při vyšetření jaterního parenchymu a aorty. [21]

**Směr skenování** je v zásadě stejný jako směr toku krevního proudu ve vyšetřované cévě, např. krkavice a mozek, dolní dutá žíla a vrátnicová žíla – směr kaudokraniální, aorta a viscerální tepny – směr kraniokaudální, plicnice – směr kaudokraniální nebo kraniokaudální. [21]

## 2.4 V praxi používané JKL

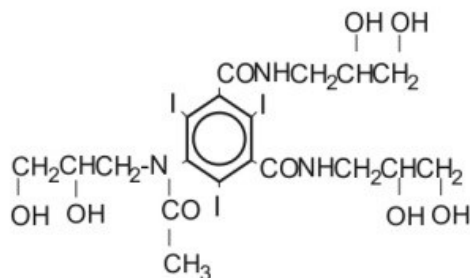
Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) pro klinické použití jsou schváleny a nejčastěji používané následující jódové kontrastní látky – [Omnipaque®](#), [Ultravist®](#), [Iomeron®](#), [Visipaque®](#) a [Xenetix®](#), méně časté pak [Telebrix®](#) a [Optiray™](#). Před intravaskulární aplikací JKL se doporučuje přípravek zahřát na tělesnou teplotu a vždy se aplikuje nejmenší dávka, která je nutná pro adekvátní zobrazení. [40]

*„Všechny jódové kontrastní látky mohou zkreslit výsledky testů štítné žlázy. Schopnost její tkáně vázat jód může být omezena až několik týdnů.“ [23]*

### 2.4.1 Omnipaque®

Omnipaque je nejpoužívanější neionická, monomerní kontrastní látka, která má široké využití pro RTG a CT vyšetření dětí a dospělých, jejichž účinnou látkou je iohexolum (Obrázek 10). Omnipaque se na trhu vyskytuje v různých koncentracích a to jako Omnipaque 180, 240, 300 a 350. Znamená to, že v 1 ml Omnipaque 180 je 388 mg Iohexolum (to odpovídá 180 mg jódu), u Omnipaque 240 je 518 mg Iohexolum představujících 240 mg jódu v 1 ml, Omnipaque 300 obsahuje 647 mg účinné látky a 755 mg této látky je obsaženo v Omnipaque 350. Omnipaque v koncentraci 140

mg I/ml je izotonický s krví a tkáňovým mokem. Přípravek je bezbarvý injekční roztok pro intravenózní, intraarteriální a intratekální aplikaci a použití v tělních dutinách. [23]



Obrázek 10: Molekulární struktura iohexol. [1]

Dávkování záleží na mnoha faktorech, jako je použitá technika, typ vyšetření, věk, hmotnost, srdeční výkon a celkový stav pacienta. Následující rozdělení doporučených průměrných dávek (Tabulka 6–8) pro normální dospělou osobu (uvádí se okolo 70 kg) podle vybraného způsobu aplikace. [23]

Tabulka 6: Doporučené dávkování Omnipaque® pro intravenózní podání.

CT s použitím kontrastu		
	KONCENTRACE	OBJEM
DOSPĚLÝ	200 mg I/ml	100–300 ml
	240 mg I/ml	100–250 ml
	300 mg I/ml	100–200 ml
	350 mg I/ml	100–150 ml
DĚTI	240 mg I/ml	2–3 ml/kg t.hm. až do 40 ml
	300 mg I/ml	1–3 ml/kg t.hm. až do 40 ml

Tabulka 7: Doporučené dávkování Omnipaque® pro intraarteriální podání.

INDIKACE		KONCENTRACE	OBJEM
Arteriografie	oblouková aortografie	300 mg I/ml	30–40 ml
	selektivní mozková	300 mg I/ml	5–10 ml
	aortografie	350 mg I/ml	40–60 ml
	femorální	300/350 mg I/ml	30–50 ml
Kardioangiografie	DOSPĚLÝ	350 mg I/ml	30–60 ml
	DÍTĚ	300/350 mg I/ml	max. 8 ml/kg
DSA		200/240/300 mg I/ml	1–15 ml

Tabulka 8: Doporučené dávkování Omnipaque® pro orální aplikaci.

CT vyšetření s kontrastem		
	KONCENTRACE	OBJEM
DOSPĚLÝ	zředěné pitnou vodou na cca 6mg I/ml	800–2000 ml naředěného roztoku
DÍTĚ	zředěné pitnou vodou na cca 6mg I/ml	15–20 ml/kg t.hm. naředěného roztoku

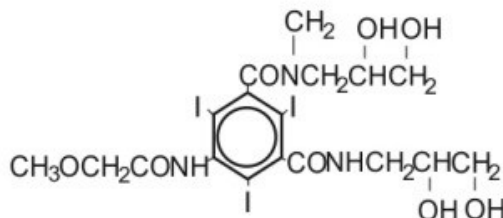
Pro orální a rektální podání se přípravek Omnipaque 300/350 ředí vodou v poměru 1:50. Před a po aplikaci přípravku je zapotřebí zajistit adekvátní hydrataci, pokud je nutné, pak i intravenózní infúzi. Pacient by měl být sledován 30 minut, během nichž se obvykle projeví závažné vedlejší účinky. Problematika nežádoucích reakcí na JKL je popsána v kapitole Nežádoucí účinky a je nutné brát na ní velký zřetel, především u pacientů s alergií, astmatem či u pacientů s anamnézou nepříznivých reakcí na JKL. Aby se předcházelo akutnímu ledvinovému selhání po podání KL (nephrotoxicita), je nutno věnovat zvýšenou pozornost také u pacientů s narušenou funkcí ledvin či diabetem. Těhotným a kojícím ženám se přípravek podává pouze v nezbytné situaci (viz kapitola Těhotenství a laktace). [23]

U pacientů s normální funkcí ledvin je téměř 100 % intravenózně podaného iohexolu vyloučeno beze změny do 24 hodin. Maximální koncentrace v moči se objevuje během jedné hodiny po podání. Z důvodu vysoké koncentrace v séru a moči se v den aplikace JKL nedoporučují provádět testy na obsah bilirubinu, bílkovin či anorganických látek (tj. železa, mědi, vápníku a fosfátu). [23]

Přípravek Omnipaque od firmy GE Healthcare se uchovává při teplotě do 25 °C v krabici, chráněn před světlem. Na trhu se přípravek vyskytuje v různém druhu obalu a velikostech balení (10 ml, 20 ml, 50 ml a 100 ml). [23]

#### 2.4.2 Ultravist®

Iopromid, složka vytvářející kontrast v přípravku Ultravistu, je trijódovaná, neionická, ve vodě rozpustná rentgenová kontrastní látka (Obrázek 11). Pevně vázaný jód substance absorbuje rentgenové paprsky. [5]



Obrázek 11: Molekulární struktura iopromid. [1]

Kvalitativní a kvantitativní složení přípravku: Iopromidum 0,499 g (odpovídá 240 mg jódu) v 1 ml Ultravistu 240; Iopromidum 0,623 g (odpovídá 300 mg jódu) v 1 ml Ultravistu 300;

Iopromidum 0,769 g (odpovídá 370 mg jódu) v 1 ml Ultravistu 370. Pro intravaskulární použití a použití v tělních dutinách je určen Ultravist 240/300/370. Zesiluje kontrast při CT, arteriografii, venografii a DSA (digitální substrakční angiografii). Ultravist 370 je zvláště pro angiokardiografii. [5]

Podané množství kontrastní látky musí být přizpůsobeno věku, hmotnosti, klinické problematice a vyšetřovací technice. Následující tabulky shrnují doporučené běžné dávky pro průměrného člověka (tělesná hmotnost 70 kg) podle vybraného typu a způsobu vyšetření. [5]

**Tabulka 9: Doporučené dávkování Ultravist® pro kraniální CT vyšetření.**

<b>Kraniální CT s použitím kontrastu</b>		
	<b>KONCENTRACE</b>	<b>OBJEM</b>
<b>DOSPĚLÝ</b>	240 mg I/ml	1,5–2,5 ml/kg tělesné hmotnosti
	300 mg I/ml	1,0–2,0 ml/kg tělesné hmotnosti
	370 mg I/ml	1,0–1,5 ml/kg tělesné hmotnosti

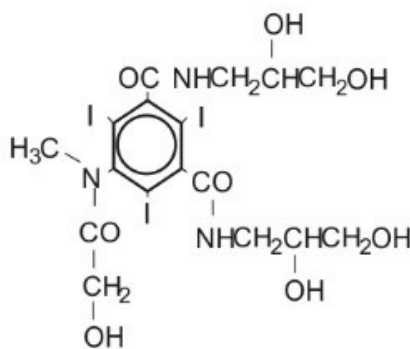
**Tabulka 10: Doporučené dávkování Ultravist® pro vyšetření konvenční angiografie.**

<b>Konvenční angiografie</b>		
<b>INDIKACE</b>	<b>KONCENTRACE</b>	<b>OBJEM</b>
Angiografie aortálního oblouku	300 mg I/ml	50–80 ml
Selektivní angiografie	300 mg I/ml	6–15 ml
Thorakální angiografie	300/370 mg I/ml	50–80 ml
Abdominální aortografie	300 mg I/ml	40–60 ml
<b>Arteriografie</b>		
• horní končetiny	300 mg I/ml	8–12 ml
• dolní končetiny	300 mg I/ml	20–30 ml
<b>Angiokardiografie</b>		
• srdeční komory	370 mg I/ml	40–60 ml
• intrakoronárně	370 mg I/ml	5–8 ml
<b>Flebografie</b>		
• horní končetiny	240 mg I/ml	50–60 ml
	300 mg I/ml	15–30 ml
• dolní končetiny	240 mg I/ml	50–80 ml
	300 mg I/ml	30–60 ml

Obecně platí, že dávky do 1,5 g jódu na kg tělesné hmotnosti jsou dobře tolerovány. Před použitím je třeba Ultravist zahřát na tělesnou teplotu. Nežádoucí účinky spojené s použitím JKL jsou obvykle mírné až střední závažnosti (viz kapitola Nežádoucí účinky). Mezi nejčastěji zaznamenané reakce na přípravek Ultravist je pocit bolesti a tepla, nauzea. Nezávadnost užití neionické kontrastní látky u těhotných a kojících pacientek není dosud dostatečně prokázána (viz kapitola Těhotenství a laktace). [5]

### 2.4.3 Iomeron®

Iomeron, italské firmy Bracco, je charakterizován nízkou osmolalitou a viskozitou. Je vyráběn v široké škále koncentrací (150, 200, 250, 300, 350 a 400 mgI/ml) a všechny roztoky vykazují vysokou stabilitu. Iomeron obsahuje léčivou složku iomeprol, trijódovou, neionickou kontrastní látku (Obrázek 12). [10]



Obrázek 12: Molekulární struktura iomeprol. [1]

Kontrastní látka Iomeron se podává u mnoha terapeutických indikací, např. infúzní urografie, digitální substrakční flebografie, CT (mozková a celotělová), myelografie, angiokardiografie. Dávkování a způsob podání se opět odvíjí od indikace, požadované koncentrace jódu a podle tělesné hmotnosti pacienta. Následující tabulky shrnují doporučené dávkování Iomeron pro indikaci CT vyšetření. [10]

Tabulka 11: Doporučené dávkování Iomeron® pro CT mozku.

CT mozku		
	KONCENTRACE	OBJEM
DOSPĚLÝ	150, 200, 250, 300 mg I/ml	50–200 ml
DĚTI		podle hmotnosti a věku

Tabulka 12: Doporučené dávkování Iomeron® pro celotělové CT.

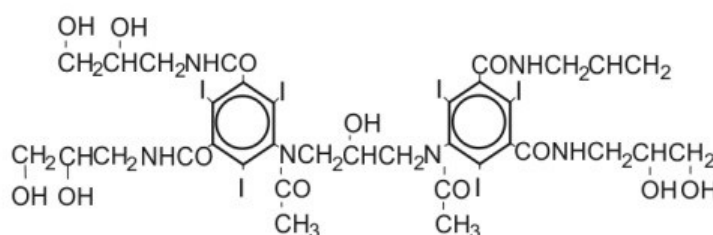
CT celotělová		
	KONCENTRACE	OBJEM
DOSPĚLÝ	150, 200, 250, 300 mg I/ml	100–200 ml
DĚTI	350, 400 mg I/ml	podle hmotnosti a věku

Přípravek se distribuuje v plazmě a extracelulárních prostorech. Není metabolizován a vylučuje se výhradně ledvinami. Jelikož se Iomepron neváže na plazmatické a sérové proteiny je dialyzovatelný. U každé kontrastní látky mohou vzniknout nežádoucí reakce (viz kapitola Nežádoucí

účinky), avšak symptomy u přípravku Iomeron jsou obvykle mírné, krátkodobé a ustupují spontánně. [10]

#### 2.4.4 Visipaque®

Kontrastní látka Visipaque je distribuována na trhu jako injekční roztok Visipaque 270 mgI/ml a Visipaque 320 mgI/ml. Visipaque obsahuje léčivou složku iodixanolum (Visipaque 270: 550 mg iodoxanolum v 1 ml; Visipaque 320: 652 mg iodixanolum v 1 ml). Iodixanolum je neiontová, ve vodě rozpustná, dimerní hexajódová kontrastní látka (Obrázek 13). Roztok iodixanolu ve všech uvedených koncentracích má nižší osmolalitu (290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O při 37 °C) než krev a také než neiontové monomerní kontrastní látky (tj. Omnipaque®, Iomeron®, Ultravist®, Xenetix®, Optiray™). [26]



Obrázek 13: Molekulární struktura iodixanol. [1]

Visipaque je čirý, bezbarvý injekční roztok k diagnostickým účelům (angiografie srdce a mozku, periferní angiografie, intravenózní urografie a jiné) a je určen k intravenózní, intraarteriální a intratekální aplikaci. Iodixonal je distribuován z organismu pouze v extracelulární tekutině s průměrným distribučním poločasem okolo 21 minut. Vylučován je především glomerulární filtrací ledvin. Průměrný poločas eliminace se uvádí okolo 2 hodin, kdy maximální koncentrace v moči se objevuje během jedné hodiny po podání. Doporučené dávkování pro intravenózní aplikaci a indikaci CT s použitím kontrastu je v následující tabulce (Tabulka 13). [26]

Tabulka 13: Doporučené dávkování Visipaque®.

	Indikace	Koncentrace	Celkový objem
DOSPĚLÝ	CT hlavy	270, 320 mg I/ml	50–150 ml
DÍTĚ		270, 320 mg I/ml	2–3 ml/kg*
DOSPĚLÝ	CT těla	270, 320 mg I/ml	75–150 ml
DÍTĚ		270, 320 mg I/ml	2–3 ml/kg*

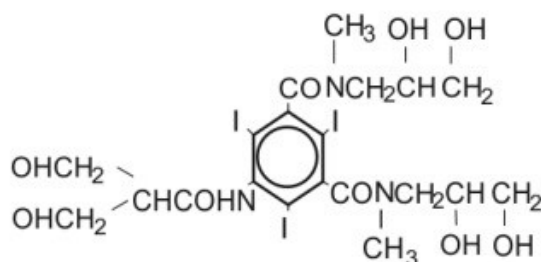
\* do 50 ml (v některých případech může být podáno až 150 ml)

Riziko vážných reakcí po podání Visipaque je nízké a ve většině případů se jedná o přechodné nežádoucí účinky. Přesto JKL mohou vyvolat anafylaktické reakce nebo jiné projevy přecitlivosti (viz kapitola Nežádoucí účinky). [26]



### 2.4.5 Xenetix®

Xenetix 250, 300 a 350, firmy Guerbet, jsou neiontové ve vodě rozpustné trijódové kontrastní látky s nízkou osmolalitou. Jejich stabilitu posiluje vysoká hydrofilnost molekuly iobitridolu (Obrázek 14). [29]



Obrázek 14: Molekulární struktura iobitridolu. [1]

Injekční roztok Xenetix je čirý, bezbarvý až světle nažloutlý, určený k diagnostickým účelům (CT mozku, DSA, angiokardiografie aj.). Po intravaskulární aplikaci je látka rychle distribuována do cévního systému a intersticiálních prostor, slabě se váže na plazmatické bílkoviny a její poločas v plazmě je méně než 2 hodiny. Xenetix je vylučován v nezměněné formě močí. [29]

Dávky musí být upraveny dle vyšetřovaného orgánu, použité techniky a individuálně stanoveny na základě tělesné hmotnosti a věku vyšetřované osoby. Při opakovaném podání u dospělých nesmí dávka překročit množství 4–5 ml/kg tělesné hmotnosti. Doporučené dávkování dle indikace a koncentrace jódu zaměřeno pouze na CT vyšetření přehledně v tabulce (Tabulka 14). [29]

Tabulka 14: Doporučené dávkování Xenetix®.

Indikace	Koncentrace	Střední dávka	Celkový objem
CT mozku	300 mg I/ml	1,4 ml/kg t.hm.	20–100 ml
	350 mg I/ml	1,0 ml/kg t.hm.	40–100 ml
CT hrudníku	250 mg I/ml	2,0 ml/kg t.hm.	95–170 ml
celotělové CT	300 mg I/ml	1,9 ml/kg t.hm.	20–150 ml
	350 mg I/ml	1,8 ml/kg t.hm.	90–180 ml

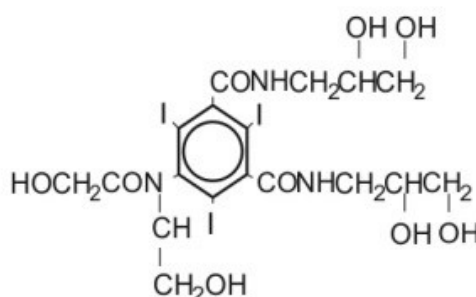
Bez ohledu na způsob podání a objem dávky, se mohou u pacientů projevit vedlejší účinky (viz kapitola Nežádoucí účinky). Z důvodů těchto reakcí, které mohou být mírné, ale rovněž mohou vést k ohrožení života, by Xenetix neměl být podáván pacientům s hypersenzitivitou na iobitridol a také pacientům s manifestní tyreotoxikózou. Rizika podání těhotným a kojícím ženám jsou popsána v kapitole Těhotenství a laktace. [29]

#### 2.4.6 Telebrix®

Telebrix, firmy Guerbet, je injekční, perorální nebo rektální roztok obsahující meglumini ioxitalamas. Obsah jódu v ml přípravku Telebrix je 300 nebo 350 mg. Všechny roztoky jsou čiré a bezbarvé. Telebrix 35 je určen pro selektivní koronarografii a angiokardiografii, Telebrix 30 k terapeutické indikaci intravenózní urografie, angiografie, DSA a CT vyšetření. Telebrix Gastro je KL používaná při diagnostice CT jícnu, žaludku a oblasti břicha a rentgenologickému zobrazení trávicího traktu zvláště při kontraindikaci použití baryových přípravků. [28]

#### 2.4.7 Optiray™

SÚKL také schválil kontrastní látku Optiray 300, 320 a 350. Léčivou látkou je ioversolum 741 mg/ml, což odpovídá 350 mg jódu v 1 ml. Molekulární struktura ioversolu na obrázku (Obrázek 15). Optiray je JKL indikována pro angiografii kardiovaskulárního systému včetně koronarografie, periferní, viscerální a renální angiografie včetně intraarteriální digitální substrakční angiografie (IA-DSA a IV-DSA), aortografii, intravenózní urografii, venoografii, levostrannou ventrikulaci a kontrastní CT vyšetření hlavy a těla. Optiray 300 je navíc indikován pro mozkovou, periferní a viscerální angiografii a pro intravenózní urografii u dětí. [15]



Obrázek 15: Molekulární struktura ioversol. [1]

Bezpečnost a účinnost Optiray 320 a 350 nebyla doposud u dětí s jistotou potvrzena. Také pro pacienty s hypersenzitivitou na JKL a pacienty s manifestní hyperfunkcí štítné žlázy je přípravek kontraindikací. Při podání JKL (včetně přípravku Optiray™) je vždy nutné mít na paměti možné riziko vzniku nežádoucích reakcí, především CIN (viz kapitola Renální nežádoucí reakce na jódové kontrastní látky). Optiray je distribuován v extracelulární tekutině a je eliminován ledvinami glomerulární filtrací. Více než 95 % podané dávky se vyloučí během jednoho dne. [15]

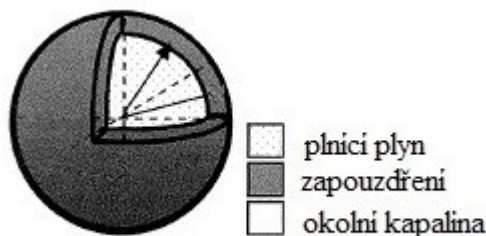
Na trhu se přípravek Optiray vyskytuje v různých typech a velikostech balení od společnosti Covidient. Typ A jsou lahvičky 10 x 30 ml, 10 x 50 ml, 10 x 100 ml, 10 x 200 ml, 5 x 500 ml. Stříkačky pro ruční aplikaci jsou typ B – 10 x 50 ml a stříkačky pro aplikaci tlakovým injektorem, typ C – 10 x 50 ml, 10 x 100 ml, 10 x 125 ml. [15]

### 3 Kontrastní látky USG

Hlavní výhody ultrazvuku jsou především nízké náklady na vyšetření a relativně nízké náklady na vybavení. Velkou výhodou také je, že ultrazvuk je nejvíce přenosný ze všech zobrazovacích metod. [31]

První zmínka o použití ultrasonografických kontrastních látek, ke zvýšení rozptylu krve, je z roku 1968. Pozorován byl kontrast po aplikaci fyziologického roztoku do aorty během srdeční katetrizace. To bylo způsobeno vzduchovými mikrobublinami vzniklé kavitací během injekce roztoku. Od té doby bylo úsilí věnováno klinicky relevantních USG kontrastních látek tzv. mikrobublin. První problém byla nízká stabilita a velikost mikrobublin, které musí být schopné průchodu plicním oběhem po intravenózní aplikaci, což vyžaduje průměr mikrobublin menší než 10  $\mu\text{m}$ . Stabilita a účinnost se vyřešila zapouzdřením mikrobubliny. [13] [31]

Mikrobubliny jsou menší než červené krvinky (průměr 3–10  $\mu\text{m}$ ) a jsou složeny z pláště, který je z netoxických přírodních nebo syntetických biologických rozložitelných materiálů jako je protein, lipidy nebo polymer, a z malého množství inertního nereaktivního plynu nízké rozpustnosti (vzduch, perfluorocarbon, fluorid sírový). Plášť je navržen tak, aby snížil difúzi plynů do krve, tloušťka stěny se mění od 10–200 nm. Tyto složky se ukázaly pro pacienta jako neškodné, na rozdíl od JKL, které mohou vést k nefrotoxicitě či GdKL u kterých je riziko vzniku nefrogenní systémové fibrózy. [13] [31]



Obrázek 16: Systém mikrobublin. [13]

Rozdělení dle obsahujícího plynu a materiálu pláště: [13]

1. Mikrobubliny plněné vzduchem
  - plášť – galaktóza (Echovist<sup>®</sup>, Levovist<sup>®</sup>)
  - plášť – albumin (Albunex<sup>®</sup>, Quantison<sup>®</sup>, Myomap<sup>®</sup>)
  - plášť – kyanoakrylát (Sonavist<sup>®</sup>)
2. Mikrobubliny plněné perfluorocarbonem
  - plášť – fosfolipid (BR14<sup>®</sup>, Definity<sup>®</sup>, Imavist<sup>®</sup>, Sonazid<sup>®</sup>)
  - plášť – albumin (Optison<sup>®</sup>)
  - fázový přechod – EchoGen<sup>®</sup>
3. Mikrobubliny plněné fluoridem sírovým
  - SonoVue<sup>®</sup>

Ultrazvukové kontrastní látky mohou být také klasifikovány na základě jejich farmakokinetických vlastností a účinnosti následovně: [1]

1. Non-transpulmonary USG KL
  - mikrobubliny neprojdou kapilárním řečištěm do plic po intravenózní injekci
  - mají krátké trvání účinků
  - Albunex<sup>®</sup>, Levovist<sup>®</sup>, Sonazoid<sup>®</sup>
2. Transpulmonary USG KL s krátkým poločasem
  - životnost mikrobublin < 5 min po intravenózní bolusové injekci
  - mikrobubliny jsou dostatečně malé a stabilní
  - produkují slabé signály pomocí harmonického zobrazení při nízkém akustickém výkonu
  - Optison<sup>®</sup>, SonoGen<sup>®</sup>, SonoVue<sup>®</sup>
3. Transpulmonary USG KL s delším poločasem
  - životnost mikrobublin > 5 min po intravenózní bolusové injekci
  - produkují vysoké signály pomocí harmonického zobrazení při nízkém akustickém výkonu
  - EchoGen<sup>®</sup>

V praxi se ultrazvukové KL používají k hodnocení ložiskových lézí parenchymatózních orgánů, především jater, kdy na základě charakteru a kinetiky sycení přispívají k diagnostice ložisek. Aplikace mikrobublin je užitečná v zobrazení dalších orgánů (ledviny, prsu, prostaty a dělohy) a dutin (močový měchýř, močovody, vejcovody a abscesy). KL mohou být také použity ke zvýšení Dopplerovských signálů, především hlavních tepen a žil. [1] [38]

### 3.1 V praxi používané USG KL

V České republice dosud není metoda ultrazvuku s použitím kontrastní látky tak rozšířená jako u CT nebo MRI vyšetření. USG KL se aplikují pouze na některých specializovaných pracovištích. První kontrastní látkou schválenou pro Evropu byl v roce 1991 přípravek [Echovist<sup>®</sup>](#). Dnes je pro praxi schválen [Optison<sup>®</sup>](#) a [SonoVue<sup>®</sup>](#). Dříve také [EchoGen<sup>®</sup>](#), který byl ovšem v roce 2000 z evropského trhu stažen.

#### 3.1.1 SonoVue<sup>®</sup>

Kontrastní látka SonoVue od firmy Bracco je prášek pro přípravu injekční disperze s rozpouštědlem. Balení SonoVue obsahuje 1 injekční lahvičku obsahující 25 mg lyofilizovaného prášku, 1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 5 ml chloridu sodného a 1 přenosový systém typu Mini-Spike. SonoVue se musí nejprve před použitím připravit, a to vstříknutím 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) skrz zátku injekční hlavičky s lyofilizovaným práškem. Prudké protřepání po dobu 20 sekund má za následek tvorbu mikrobublin fluoridu sírového o průměru okolo 2,5  $\mu\text{m}$ . Po rozpuštění obsahuje 1 ml výsledného roztoku 8  $\mu\text{l}$  fluoridu sírového v mikrobublinách, což odpovídá 45  $\mu\text{g}$ . Fluorid sírový ( $\text{SF}_6$ ) je inertní, neškodný plyn, těžko rozpustný

ve vodných roztocích. Rozpouští se v krvi a je následně vydechován. Eliminační poločas přípravku je 6 minut a více než 80 % sloučeniny je vydechováno do 11 minut po podání. [9] [13]

SonoVue je diagnostická transpulmonární echokardiografická kontrastní látka k použití u pacientů s podezřením nebo s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním k zvýraznění srdečních dutin a ke zvýraznění hranice endokardu levé komory. Přípravek SonoVue se také aplikuje při Dopplerovském zobrazení makrovaskulatury (mozkové tepny, karotida, periferní tepny, portální žíla) a mikrovaskulatury (zlepšuje zobrazení cévního systému jaterních a prsních lézí během Dopplerovské sonografie, což vede k přesnější charakterizaci lézí). SonoVue poskytuje výrazné zvýšení signálu na déle než 2 minuty pro B-režim zobrazování pro echokardiografii a na 3–8 minut pro Dopplerovské zobrazení makrovaskulatury a mikrovaskulatury. [9]

Bezpečnost a efektivnost SonoVue u pacientů mladších 18 let, těhotných a kojících žen nebyla dosud prokázána, proto se aplikace těmto pacientům nedoporučuje. U dospělých pacientů je doporučená dávka u Dopplerovského vyšetření cév 2,4 ml, u B-režimu zobrazení srdečních dutin nebo při zátěži 2 ml. SonoVue by neměl být také podáván pacientům s přecitlivělostí na jakoukoli složku přípravku, především na fluorid sírový. Podání také není vhodné u pacientů s umělou plicní ventilací a pacientů s nestabilními neurologickými poruchami. Zvýšenou péči je třeba věnovat pacientům s ischemickou chorobou srdeční, jelikož alergoidní a vasodilatační reakce mohou u těchto pacientů vést k ohrožení života. [9]

**Tabulka 15: Doporučené dávkování SonoVue®.**

	Doppler	B-režim, zátěž
DOSPĚLÝ	2,4 ml	2 ml
DÍTĚ	–	–

Nežádoucí účinky se po podání objevují jen výjimečně a patří mezi ně např. bolesti zad a hlavy, nevolnost nebo cévní poruchy jako je zčervenání pacienta. Mezi vzácnými reakcemi se vyskytuje nespavost, zánět obličejových dutin, rozmazané vidění. K smrtelným následkům vedlo jen ve velmi vzácných případech a to u pacientů se závažnými srdečními komplikacemi. [9]

### 3.1.2 Optison®

Optison firmy GE Healthcare je transpulmonární echokardiografická kontrastní látka, která způsobuje zvýraznění kontrastů srdečních komor, zlepšení prokreslení endokardu, zesílení Dopplerovského signálu, vizualizaci pohybů stěn a průtoku krve uvnitř srdce. Léčivou látkou jsou mikrosféry obsahující perflutren z teplem zpracovaného lidského albuminu. Tyto částice mají průměr 2,5–4,5 µm. Přibližné množství perflutrenového plynu v 1 ml Optisonu je 0,19 mg. Mikrosféry jsou díky své velikosti stabilní a vykazují silně zvýšenou echogenitu také v levých srdečních dutinách. Lahvička obsahuje čirou kapalinu – spodní vrstvu a bílou horní vrstvu, která po promíchání poskytuje homogenní, neprůhlednou, mléčně bílou suspenzi pro intravenózní injekci určenou k jednorázovému použití. [13] [25]

Doporučená dávka Optisonu je 0,5–3 ml na pacienta. Dávka 3 ml je ve většině případů dostačující, ale může nastat situace, kdy je potřeba vyšší dávky. Celková podaná dávka pacientovi

nesmí však překročit množství 8,7 ml. Trvání vhodného kontrastního efektu při doporučené dávce je 2,5–4,5 minuty. Tato doba je postačující na provedení kompletního echokardiografického vyšetření včetně Dopplerovského vyšetření. Pro optimalizaci účinku kontrastní látky se ihned po aplikaci Optisonu podává 10 ml 9 mg/ml injekčního roztoku chloridu sodného. Eliminace přípravku Optison je velmi rychlá (< 10 min). [13] [25]

Kontraindikace podání Optisonu u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku a u pacientů s plicní hypertenzí se systolickým tlakem v plicnici > 90 mmHg. U mladistvých ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena bezpečnost a účinnost přípravku. Podání Optisonu také není bezpečně prokázáno u kojících a těhotných žen, nicméně vzhledem k tomu, že Optison je vyroben na bázi lidského albuminu, je velmi nepravděpodobný nějaký nepříznivý vliv na těhotenství. Nežádoucí účinky jsou vzácné a většinou nezávažné. Nejčastěji (1 až 10 pacientů ze 100) se po podání lidského albuminu jednalo o přechodnou změnu chuti, nevolnost, vyrážky, bolest hlavy, zvracení, zimnici a horečku. [25]

Přípravek Optison je důležité uchovávat ve svislé poloze v chladničce (2–8 °C) a podávat o pokojové teplotě 25 °C. Přípravek musí být použit do 30 min po propíchnutí gumové zátky. [25]

### **3.1.3 Echovist®**

Echovist se stala v roce 1991 první schválenou ultrazvukovou kontrastní látkou v Evropě. Přípravek obsahuje vzduchem plněné mikrobubliny, které jsou stabilizovány pomocí pláště z galaktózy. Přestože střední průměr těchto částic je okolo 2 µm, stabilita přípravku není dostatečná k průchodu přes plicní oběh po intravenózní injekci. Tato látka umožňovala zobrazení pravého srdce a používala se také k posouzení průchodnosti vejcovodů. [13]

### **3.1.4 EchoGen®**

Ultrazvuková kontrastní látka EchoGen byla v roce 2000 stažena z evropského trhu a není tedy v České republice v praxi aplikována. Tato látka sloužila k srdeční diagnostice a patří do skupiny s přechodovým dějem, při kterém materiál mění fyzickou podobu, z kapaliny na plyn. Přípravek obsahoval taktéž mikrobubliny s průměrem okolo 3–8 µm. [13]

## 4 Nežádoucí účinky

Ačkoliv se v dnešní době používají velmi dobře tolerované kontrastní látky, vyskytuje se řada nežádoucích reakcí, kterým je důležité předcházet, případně léčit. Nežádoucí reakce může nastat pouze u některých pacientů a může způsobit různé nežádoucí účinky. Nežádoucí reakce se rozdělují na non-renální, renální a jiné (těhotenství, kojení) nebo dělení podle frekvence výskytu na časté, méně časté a vzácné nežádoucí reakce.

### 4.1 Nežádoucí reakce podle četnosti výskytu

Rozdělení nežádoucích reakcí podle frekvence výskytu se uvádí v souhrnu údajů o přípravcích, kde jsou nežádoucí účinky pozorovány v klinických studiích a dělí se na časté, méně časté a vzácné. V kategorii „není známo“ jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze v postmarketingovém sledování a pro které frekvence výskytu nelze určit. [40]

Mezi časté nežádoucí účinky patří bolesti hlavy a nauzea (nevolnost), které postihnou 1–10 pacientů ze 100 pacientů. [40]

Mezi méně časté nežádoucí účinky patří poruchy nervového systému (závratě, parestázie), poruchy kůže a podkožní tkáně (erytém, vyrážka), respirační poruchy (dyspnoe), gastrointestinální poruchy (zvracení) a také reakci v místě pichu injekce. Vyskytují se u 1–10 pacientů z 1000 pacientů. [40]

Mezi vzácné nežádoucí účinky patří třes, tachykardie, palpitace a ztráta vědomí. Tyto účinky se vyskytují u 1–10 pacientů z 10000 pacientů. [40]

V kategorii „není známo“ se objevují nežádoucí účinky jako je srdeční zástava, nefrogení systémová fibróza, anafylaktoidní reakce (anafylaktoidní šok, bronchospasmus, hyperhidróza, bledost a jiné). [40]

### 4.2 Non-renální nežádoucí reakce

#### 4.2.1 Akutní nežádoucí reakce

Akutní nežádoucí reakce jsou takové reakce, které se dostaví do 1 hodiny po aplikaci kontrastní látky. Dále se dělí na lehkou, středně závažnou a těžkou nežádoucí reakci. Mezi lehkou patří nevolnost, slabé zvracení, kopřivka, svědění. Příznaky jako je prudké zvracení, výrazná kopřivka, bronchospasmus, otok tváře nebo hrtanu, vazovagální synkopa se řadí mezi středně závažnou reakci. Do kategorie těžké akutní nežádoucí reakce patří hypotenzní šok, zástava dechu, srdeční zástava a záchvat křečí. Většina vyskytovaných nežádoucích reakcí je lehká až středně závažná. Dělení akutních nežádoucích reakcí je pro jódové i gadoliniové kontrastní látky stejné. [39]

K snížení rizika akutních nežádoucích reakcí na intravaskulární **jódové kontrastní látky** jsou důležitá opatření stejná pro všechny pacienty. Mezi tyto opatření patří vhodné použití neionické kontrastní látky, ponechání pacienta na radiologickém oddělení po dobu 20–30 min od aplikace

kontrastní látky. Léky a vybavení pro resuscitaci jsou nutná na každém CT a MR pracovišti. U pacientů s anamnézou astmatu, alergií vyžadující medikamentózní léčbu a u pacientů s předchozí středně závažnou nebo těžkou akutní reakcí na JKL je zvýšené riziko nežádoucí reakce. U takových pacientů je vhodné zvážit alternativní vyšetření, které nevyžaduje KL na bázi jódu nebo také zvážit premedikaci. V případě premedikace je vhodné užití 30 mg prednisolu (nebo 32 mg metylprednisolu) podaného perorálně 12 hodin a 2 hodiny před podáním kontrastní látky. [1] [39]

Nežádoucí účinky po podání intravenózní **gadoliniové kontrastní látky** jsou méně časté a nastává u nich výrazně menší riziko akutní nežádoucí reakce než u jódových kontrastních látek. Většina reakcí je mírná (lehká) a spontánně vymizí. Přesto se doporučuje ponechat pacienta na radiologickém oddělení po dobu 20–30 min od aplikace kontrastní látky. Anafylaktoidní reakce se vyskytuje během prvních 30 minut po injekci kontrastní látky. Zdá se, že neexistuje významný vliv výběru gadoliniové látky (iontová, neiotová) na výskyt reakce. Prakticky každá velká epidemiologická studie ukázala neobvykle vysoký výskyt reakcí na kontrastní látky mezi alergickými jedinci, zejména u astmatiků. Tito pacienti a pacienti s předchozí akutní reakcí na GdKL mají zvýšené riziko akutní nežádoucí reakce po podání gadoliniové kontrastní látky. U takových pacientů se opět doporučuje zvážit, zda je podání gadoliniové kontrastní látky nezbytné. Případně se doporučuje zvážit premedikaci. U premedikace se postupuje stejně jako u JKL, nicméně ani premedikace nezabrání všem reakcím. [1] [19] [39]

#### 4.2.2 Pozdní nežádoucí reakce

K pozdní nežádoucí reakci dochází po uplynutí 1 hodiny až 1 týdne od aplikace kontrastní látky. [39]

Kožní reakce je pozdní nežádoucí reakcí po podání jódové kontrastní látky. Tato reakce je většinou mírná až středně závažná a odezní zpravidla sama. Pacienti s předchozí reakcí na kontrastní látku nebo léčeným interleukinem-2 se vždy informují o možnosti výskytu této pozdní nežádoucí kožní reakce. [39]

Po podání gadoliniové kontrastní látky se v době po uplynutí 1 týdne může objevit nefrogenní systémová fibróza (viz kapitola Velmi pozdní nežádoucí reakce). [39]

#### 4.2.3 Velmi pozdní nežádoucí reakce

K takovým reakcím dochází po uplynutí více než 1 týdne po aplikaci kontrastní látky. Velmi pozdní nežádoucí reakce na jódovou kontrastní látku je tyreotoxikóza (zvýšená činnost štítné žlázy) a na gadoliniovou kontrastní látku nefrogenní systémová fibróza. [39]

Riziková pacienti tyreotoxikózy jsou především pacienti s neléčenou hyperthyreózou (Gravesovou chorobou) a pacienti s multinodózní strumou a automií štítné žlázy, zejména jsou-li starší nebo žijí-li v oblastech s nedostatkem jódu v potravě. [39]

Od roku 2006 existují zprávy o **nefrogenní systémové fibróze** (NSF) v souvislosti s podáním (zvláště některých) chelátů gadolinia, používaných jako kontrastní látky u magnetické rezonance. K vzniku NSF dochází u látek s nízkou stabilitou, kdy dojde k uvolnění toxického gadolinia, které je nahrazeno v chelátu jiným kovem. Volné gadolinium je potom pro tělo vysoce toxické. Jedná se o tzv. transmetalaci. Druhý toxický mechanismus je založen na přítomnosti nadbytečného chelátu v nestabilních kontrastních látkách, který je látkám přidávám, aby se minimalizovalo uvolnění volného



gadolinia. Volný chelát potom vychytává kovy tělu vlastní, například zinek z krve. Množství nadbytečného chelátu je nejvyšší u gadodiamidu (Omniscan<sup>®</sup>, GE Helathcare) a to 12 mg/ml, u ostatních gadoliniových látek je buď nulový, nebo řádově nižší. [47]

První symptomy NSF jsou bolesti, svědění kůže, otoky a erytém. Tyto symptomy začínají obvykle na dolních končetinách. Mezi pozdější symptomy patří ztlustění kůže a podkoží (struktura připomínající kůru stromu), fibróza vnitřních orgánů (srdce, játra, plíce, bránice). Konečné stádium NSF je kachexie (tzn. patologické hubnutí, silná celková sešlost), kontraktury (tzn. stažení svalu) a ve zlomku případů úmrtí. Nemoc se u většiny pacientů začala projevovat v intervalu 2–75 dní po aplikaci GdKL. [39] [40] [47]

Doba eliminace GdKL u pacienta bez poruchy renální funkce je okolo 90 minut, u osob se sníženou funkcí může být prodloužena až na 30 hodin. Proto pacienti s chronickou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace GF < 30 ml/min), dialyzovaní pacienti a pacienti v perioperačním období transplantace jater mají zvýšené riziko NSF. U těchto pacientů se GdKL podávají jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem. Vhodným postupem k odstranění kontrastní látky (gadoliniové i jódové) z organismu je hemodialýza, avšak zatím neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří doposud hemodialýzu nepodstupují. [39] [40] [47]

Podle směrnice Evropské společnosti urogenitální radiologie (ESUR) lze dostupné gadoliniové KL rozdělit podle rizika NSF následovně: [39]

- 1) Nejvyšší riziko NSF
  - Gadodiamid (Omniscan<sup>®</sup>)
- 2) Střední riziko NSF
  - Kyselina gadobenová (MultiHance<sup>®</sup>)
  - Kyselina gadoxetová (Primovist<sup>®</sup>)
- 3) Nejnižší riziko NSF
  - Gadobutrol (Gadovist<sup>®</sup>)
  - Kyselina gadoterová (Dotarem<sup>®</sup>)
  - Gadoteridol (ProHance<sup>®</sup>)

Toto dělení zjednoduší výběr vhodnější gadoliniové kontrastní látky především u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Tabulka 16) a u dětí mladších jednoho roku, kteří nemají dozrálou funkci ledvin.

**Tabulka 16: Klasifikace chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease)**

Stadium	Popis	GFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
CKD 1	dokumentované poškození ledvin, zachovaná GFR	> 90
CKD 2	dokumentované poškození ledvin, mírná renální insuficience	60–90
CKD 3	středně těžká renální insuficience	30–60
CKD 4	těžká renální insuficience	15–30
CKD 5	selhání ledvin/hemodialýza	< 15

Glomerulární filtrace (GFR – Glomerular Filtration Rate) se v praxi uvádí jako eGFR (estimated GFR), která se stanoví z hodnot sérového kreatininu, věku a pohlaví. Existují dvě výpočtové metody odhadu GFR na podkladě stanovení sérového kreatininu. Cílem výpočtových vzorců je odhad glomerulární filtrace bez sběru moči. [48] [49]

#### **Odhad clearance kreatinu ( $C_{kr}$ ) dle Cockcrofta a Gaulta**

Odhad hodnoty clearance endogenního kreatininu  $C_{kr}$  vypočteného dle vzorce (1), Cockcroft a Gault, korelují s hodnotami  $C_{kr}$  změřenými na podkladě přesného sběru moči. Přesto se v současné době využívá vzorec MDRD, který poskytuje výsledky ještě bližší skutečné hodnotě GFR. [48]

$$C_{kr} = \frac{(140 - \text{věk}) \cdot \text{hmotnost}}{48,9 \cdot S_{kr}} \cdot F \quad (1)$$

kde:  $C_{kr}$  ... clearance kreatininu v  $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$   
 věk ... roky  
 hmotnost ... tělesná hmotnost v kg  
 $S_{kr}$  ... koncentrace kreatininu v krevním séru v  $\mu\text{mol/l}$   
 F ... pro muže  $F = 1$ , pro ženy  $F = 0,85$

#### **Odhad GFR (eGFR) pomocí vzorců MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)**

Celosvětově se dnes nejvíce doporučuje používat pro eGFR metodu MDRD. Studie sledovala vliv příjmu bílkovin v potravě na rychlost progresu chronických renálních onemocnění. Díky studii, kterou vedl Levey a spol., byl odvozen následující vzorec (2): [48]

$$\text{eGFR} = 2,83 \cdot (S_{kr} \cdot 0,0113)^{-0,999} \cdot \text{věk}^{-0,176} \cdot (S_{\text{urea}} \cdot 2,8)^{-0,170} \cdot (S_{\text{alb}} \cdot 0,1)^{0,318} \cdot F \cdot 1,18 \text{ (etnická skupina)} \quad (2)$$

kde: eGFR ... glomerulární filtrace  $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$   
 věk ... roky  
 $S_{kr}$  ... koncentrace kreatininu v krevním séru v  $\mu\text{mol/l}$   
 $S_{\text{urea}}$  ... koncentrace močoviny v krevním séru v  $\text{mmol/l}$   
 $S_{\text{alb}}$  ... koncentrace albuminu v krevním séru v  $\text{g/l}$   
 F ... pro muže  $F = 1$ , pro ženy  $F = 0,762$

Metoda pomocí vzorce MDRD poskytuje přesnější eGFR než metoda dle Cockcrofta a Gaulta, avšak nenahrazuje přesné změření GFR např. na podkladě clearance inulinu. Odhad GFR pomocí vzorce MDRD není vhodné používat u dětí a těhotných žen. [48]

Orientační tabulka příslušných hodnot sérových hladin kreatininu, vychází z výpočtu dle rovnice MDRD (2), pro  $\text{eGFR} = 30 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$  v závislosti na věku a pohlaví (Tabulka 17). Mezní

hodnota pro zařazení do skupiny s vysokým rizikem NSF, dále také CIN po podání JKL, je od 3. stupně mezinárodní klasifikace poruchy funkce ledvin (CKD 3). [41] [49]

Přehled hodnot kreatininu také slouží jako tzv. vodítko, na specializovaných pracovištích, při výběru vhodné kontrastní látky.

**Tabulka 17: Hodnoty kreatininu dle rovnice MDRD.**

<b>Věk</b>	<b>Hodnota kreatininu – muži [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>	<b>Hodnota kreatininu – ženy [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>
20	250	200
30	235	190
40	225	175
50	210	160
60	205	155
70	200	150
80	195	145

## 4.3 Renální nežádoucí reakce

### 4.3.1 Renální nežádoucí reakce na jódové kontrastní látky

Nefrotoxicita indukovaná kontrastní látkou (CIN – Contrast Induced Nephropathy) je stav, kdy dochází k narušení renálních funkcí v průběhu 3 dní po intravaskulární aplikaci JKL. K akutnímu zhoršení renálních funkcí dochází zvýšením sérového kreatininu o více než 25 % nebo  $44 \mu\text{mol/l}$ . Mezi rizikové faktory nefropatie indukované kontrastní látkou patří pacienti s GFR nižší než  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (Tabulka 16), dehydratace, věk nad 70 let, dna, městnavé srdeční selhání. Mezi rizikové faktory z pohledu použité kontrastní látky jsou zejména vysoce osmolární KL a velké množství podané dávky. Proto se u pacientů se zvýšeným rizikem CIN volí alternativní vyšetření nebo se aplikují nízkoosmolární nebo izoosmolární kontrastní látky a to vždy v nejmenší dávce, která postačuje pro diagnostické zobrazení. U pacientů, kteří užívají metformin (diabetici) a mají zvýšenou hodnotu kreatininu, je nutné lék vysadit a zajistit dostatečnou hydrataci pacienta (1 ml fyziologického roztoku za hodinu na kilogram tělesné hmotnosti intravenózně) až 6 hodin po aplikaci kontrastní látky. [39] [41]

### 4.3.2 Renální nežádoucí reakce na gadoliniové kontrastní látky

Pokud se GdKL podávají ve schválených a doporučených dávkách, riziko nefrotoxicity je velmi nízké. [39]

## 4.4 Jiné nežádoucí účinky

### 4.4.1 Extravazace kontrastní látky

Extravazace znamená únik tekutiny mimo cévní řečiště. Mezi technicky podmíněné rizikové faktory patří použití automatického injektoru, velké množství KL, vysokoosmolární KL nebo méně

vhodné žilní vstupy (na dolních končetinách). Rizikové faktory související s pacientem jsou např. obezita, neschopnost komunikovat, poškozené žíly apod. Ve většině případů jde pouze o drobná lokální postižení. [39]

#### **4.4.2 Těhotenství a laktace**

Jódová kontrastní látka se těhotným ženám podává výjimečně, pouze je-li radiologické vyšetření nezbytné. Takovým pacientkám je nutné u jejich novorozenců během prvního týdne po narození zkontrolovat funkci štítné žlázy. Gadoliniová kontrastní látka se těhotným pacientkám podává pouze v případě velmi závažné indikace k MR vyšetření a to v co nejmenším možném množství nejstabilnější GdKL (tj. cyklické), poté u novorozenců není nutné provádět žádné testy. [39] [40]

Při aplikaci JKL mohou matky normálně pokračovat v kojení. U GdKL, z důvodu velmi malého množství vylučovaného do mateřského mléka, se doporučuje kojení přerušit na dobu 24 hodin od aplikace. Avšak v klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě. [39] [40]

## 5 Automatický tlakový injektor

V mnoha zdravotnických zařízeních se při diagnostice nebo terapii aplikuje léčivo do těla pacienta. Jedním z příkladů je právě injekce kontrastní látky pomocí automatického injektoru. Účelem tohoto injektoru je vstříknout KL za řízených podmínek, řídí zejména vstřikovaný tlak, průtok a objem KL. [42] [16] [35]

- Průtok – množství KL dodaného za jednotku času
- Objem – požadované množství kontrastu, které chceme doručit
- Vstřikovací tlak – tlak, při kterém je aplikována KL
- Lineární stoupání – čas potřebný k dosažení požadovaného průtoku
- Zpoždění – aplikace KL v závislosti na nastaveném zpoždění

### 5.1 Průtok a vliv katétru

Průtok je rychlost, kterou bude proudit kontrastní látka. Řídí se podle umístění katétru, velikosti vstupní cévy, fyziologickém stavu pacienta a povahy choroby. Průtok je závislý na viskozitě kontrastu, délky a průměru katétru, přítomnosti bočních otvorů a vstřikovacím tlaku. [16] [35]

Proměnné průtoku: [16]

- 1) Délka katétru
  - nepřímo úměrná průtoku
  - vzhledem k nárůstu délky průtok klesá, odpor je aplikován na delší délku katétru
- 2) Průměr katétru
  - přímo úměrný průtoku
  - se zvyšujícím průměrem, se také zvyšuje průtok. Větší vnitřní průměr zajišťuje menší odpor proti toku KL a vyžaduje menší tlak na udržení konstantní rychlosti.
- 3) Boční otvory katétru
  - přítomnost bočních otvorů zvyšuje rychlost průtoku o 10–20 %
- 4) Viskozita
  - nepřímo úměrná průtoku
  - se zvyšující se viskozitou, průtok se snižuje

Katétry slouží jako „potrubí“, jehož prostřednictvím může být kontrastní látka selektivně aplikována do cévy. Výhodou používání katétru je přímý přístup k cévě zájmu, umožňuje použití menšího bolusu a množství kontrastu, což je bezpečnější. Velikosti katétru jsou vyjádřeny v palcích, milimetrech nebo francouzským číslem ( $1 \text{ Inch}^1 = 25,4 \text{ mm}$ ;  $1 \text{ French}^2 = 0,33 \text{ mm}$ ) a většina cévních katétru jsou

<sup>1</sup> Inch = míra „palec“

<sup>2</sup> French = Charriere – vnější průměr v mm x 3; French je jednotka používána v USA pro číselné vyjádření zevního obvodu cévek (číselně identická s jednotkou Charriere)

k dispozici v 5–7 French. Materiál katétru musí být rentgenokontrastní bez KL, tj. teflon, polyetylén, polyuretan. **Teflon** má nejnižší koeficient tření a má dobrou paměť, zachovává tvar. Teflon se vyznačuje vysokou pevností materiálu a vyšším potenciálem nezlomitelnosti. Katétr z teflonu mají větší vnitřní průměry. Katétr z **polyetylénu** jsou měkké, pružné a neobsahují žádné přísady, jsou vysoce kompatibilní s tkání. Mají lepší schopnost točivého momentu kroucení a jsou flexibilní. **Polyuretan** je materiál katétru, který drží tvar, dobře se přizpůsobuje zvýšenému tlaku a má vysokou kompatibilitu tkáně. [16]

## 5.2 Součásti injektoru

Automatické tlakové injektory se dle výroby od sebe liší, přesto každý injektor se skládá ze čtyř hlavních částí – ovládací panel, sestava injekční stříkačky, topné zařízení a vysokotlaký mechanismus. Obsahují bezpečnostní zařízení a mj. mohou také obsahovat volitelné komponenty, mezi které patří například EKG spouštěcí zařízení, kdy vstřikování KL je spouštěno R vlnou (komorovou systolou). [16]

Hlavní části automatického injektoru: [16] [35]

- 1) Ovládací panel, konzole
  - slouží k nastavení parametrů sekvence injekce
- 2) Sestava injekční stříkačky
  - odnímatelná a jednorázová
  - injekční stříkačky se dodávají v různých velikostech
- 3) Topné zařízení
  - elektronické zařízení, které ohřívá a udržuje stabilní teplotu KL, snižuje viskozitu a zlepšuje tak průtok KL
- 4) Vysokotlaký mechanismus
  - vysokotlaký mechanismus motorového pohonu, který tlačí na píst stříkačky a aplikuje kontrast v nastaveném tlaku

Bezpečnostní zařízení injektoru: [16]

- 1) Regulátory zrychlení
  - k zrychlení dochází na určitou dobu
- 2) Omezovač tlaku
  - nastavení max. tlaku, který může být generován
- 3) Omezovač objemu
  - nastavení max. limitu objemu vstřikované KL
- 4) Zaměřovací zařízení
  - detekce vzduchových bublin (ultrazvukový detektor)

Kromě výše uvedených bezpečnostních prvků, injektor obsahuje bezpečnostní prvek pro detekci hardwarového nebo softwarového selhání procesoru a prevenci chybné injekce. Konkrétně

vstřikovací hlavice obsahuje centrální procesorovou jednotku pro ovládání všech funkcí vstřikovací hlavy, a mikrokontrolér pro sledování provozu centrální procesorové jednotky. Centrální procesorová jednotka poskytuje informace o stavu jeho provozu na mikrokontroléru, který také monitoruje ručně ovládané prvky pro vstřikovací hlavici a pohyby vstřikovače a posuzuje, zda jsou tyto aspekty v souladu se stavem procesoru hlášené centrální procesorovou jednotkou. Pokud se neshodnou, mikrokontrolér může zastavit provoz vstřikovače hlavice. [42]

Injektory jsou vhodné pro aplikace velkého objemu tekutiny a musí zabezpečovat velké průtoky i vstřikovací tlaky. Z tohoto důvodu jsou injektory obvykle poháněny motorem a obsahují hnací ústrojí. Motor a hnací ústrojí jsou obvykle umístěny ve vstřikovací hlavici, která je podporována z podlahy, aby hlavice mohla být nakloněna směrem nahoru k usnadnění plnění stříkačky a směrem dolů pro aplikaci. Nakloněním hlavice tímto způsobem, usnadňujeme odstranění vzduchu z injekční stříkačky během plnění a snižuje pravděpodobnost, že vzduch bude podán do těla pacienta v průběhu vstřikování. Nicméně, potenciál pro náhodné vhánění vzduchu do těla pacienta zůstává vážný bezpečnostní problém. [42]

### 5.2.1 Ultrazvukový detektor

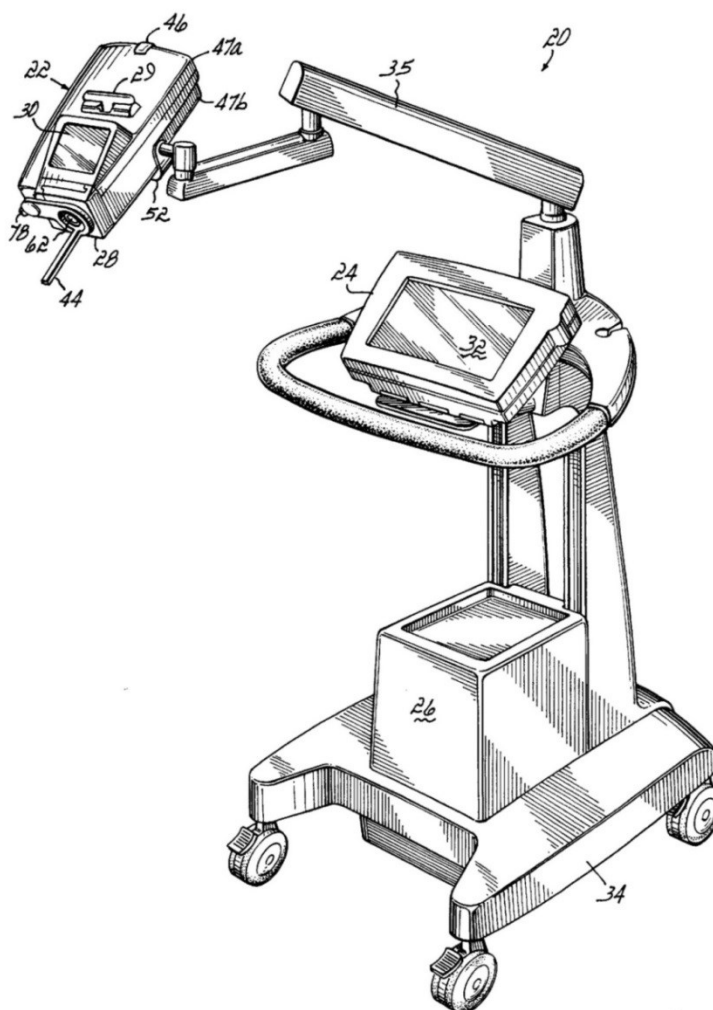
Indikace vzduchu v kapalině je jednou z nejdůležitějších bezpečnostních funkcí, kterou musí být injektor vybaven. Vzduchová bublina způsobuje riziko embolie, která je závažnou, život ohrožující komplikací. Detekce vzduchu pomocí ultrazvukového vlnění v rozsahu 2–8 MHz využívá odrazu ultrazvuku od impedančního rozhraní, kterým může být vzduch – voda, vzduch – proteiny nebo vzduch – cizorodé látky. Z klinického hlediska jsou tyto situace nežádoucí nebo nebezpečné a musí být detekovány. Kratší vlnová délka umožňuje detekci menších bublin, avšak s kratší vlnovou délkou roste absorpce UZV v kapalině a je nutné zvyšování výkonu emitoru UZV, což je nepříznivé s ohledem na zvyšování kavitace ultrazvuku v biologických tkáních. [17] [18]

### 5.2.2 Popis jednotlivých součástí injektoru

Na obrázku (Obrázek 17) lze vidět - detailní popis konstrukce automatického injektoru. Číslo 20 označuje injektor jako celek, který zahrnuje různé funkční prvky, jako je konzole 24, napájecí zdroj 26 (umístěný uvnitř krytu) a vstřikovací hlavice 22. Hlavice zahrnuje ovládání pohybu ručně ovládané páky 29 a displej 30 pro aktuální stav a provozní parametry vstřikovače. Konzola 24 obsahuje dotykový displej 32, který provozovatel může dálkově ovládat. Napájení hlavice a konzole je připojeno přes kabel (není na obrázku) na síťový zdroj 26, který obsahuje napájecí zdroj pro obvody vstřikovače, rozhraní pro komunikaci mezi konzolou a vstřikovací hlavici a další obvody umožňující připojení injektoru 20 do vzdálených jednotek, jako jsou např. vzdálené konzole. Vstřikovací hlavice 22, konzole 24 a napájecí zdroj 26 jsou namontované na vozík 34, který obsahuje opěrné rameno 35 pro podporu energie hlavice a pro její snadné umístění. [42]

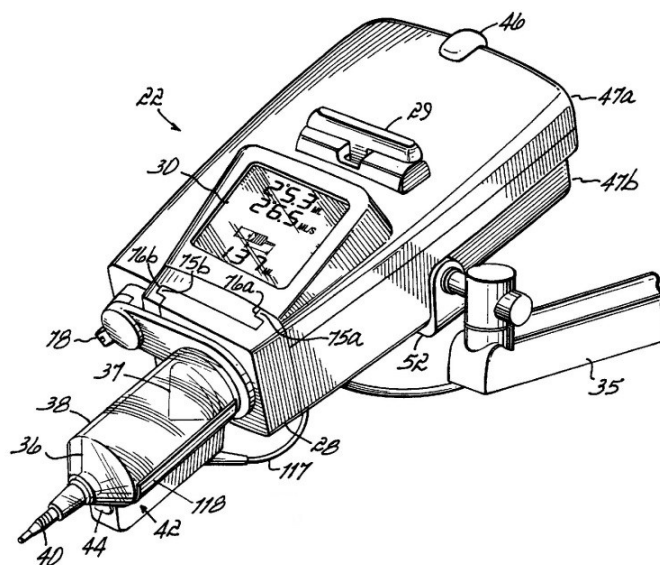
Obrázek 18 zobrazuje detail vstřikovací hlavice s injekční stříkačkou 36, která je vložena v čelní desce 28 vstřikovací hlavice 22 injektoru 20. Injekční stříkačka a tlakový plášť 38, který poskytuje podporu vnější stěny injekční stříkačky ze selhání při vysokých vstřikovacích tlacích, jsou vyrobeny z průhledného plastového materiálu. Obsluha tedy může vidět aktuální polohu pístu a tekutiny nebo vzduch v injekční stříkačce. Různé ovládací prvky vstřikovačů se používají k vyplnění stříkačky kontrastní látkou na základě provozovatele. [42]

Detekční systém je elektricky připojen přímo k řídicímu obvodu injektoru, umožňuje detekci vzduchových bublin ve špičce stříkačky 40 (vyčnávající část). Je-li detekován vzduch, zastaví se jakákoliv budoucí nebo probíhající injekce. Vzduch je detekován před výstupem z injekční stříkačky a před průchodem skrz katétr vedoucí k pacientovi. Detektor vzduchu generuje světelný paprsek a tento paprsek řídí do špičky injekční stříkačky, kde se odráží od vnitřní stěny špičky stříkačky a je vrácen do detektoru. Obrázek 19 představuje detekční model vzduchu. Když je hrdlo stříkačky naplněné tekutinou, světelné paprsky emitované ze zdroje světla 126 následující cestu přes hrdlo injekční stříkačky, kde se odrážejí od reflektoru do světelného senzoru 127, tj. znázorněná cesta 129. Senzor 127 vytváří digitální signál, který udává příjem světla a ten indikuje nepřítomnost vzduchu v hrdle stříkačky. Obsahuje-li hrdlo stříkačky vzduch nebo vzduchovou bublinu, dochází k difrakci světla. Přítomnost vzduchové bubliny brání odrazení světla ze světelného zdroje do světelného senzoru a tím způsobí, že detektor světla produkuje signál, který udává selhání přijímat světlo. Cesta světla v takovém případě 131 je znázorněna na obrázku (Obrázek 19). Světelný zdroj 126 zahrnuje nedílnou zaostřovací čočku. Další zaostřovací objekty jsou na hrdle injekční stříkačky a slouží ke správnému odrazu světla. [42]

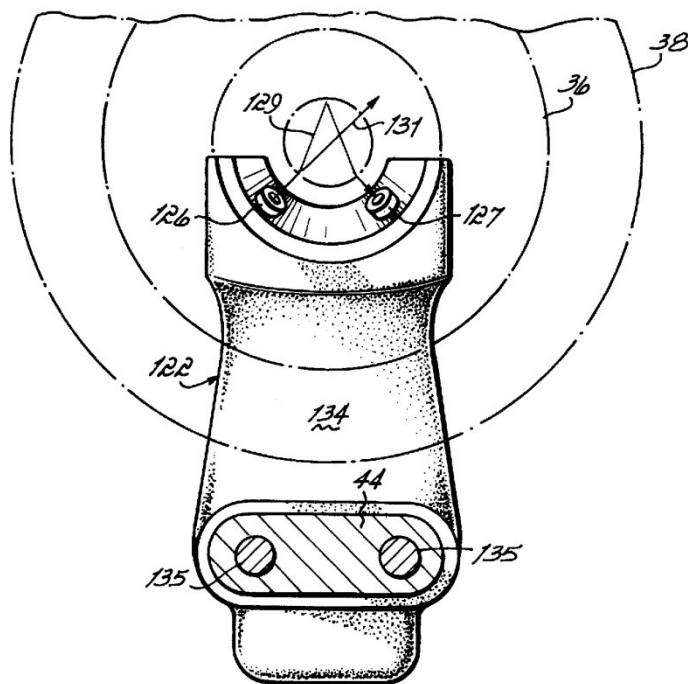


Obrázek 17: Detail a popis automatického injektoru. [42]





Obrázek 18: Detail a popis vstřikovací hlavice injektoru. [42]



Obrázek 19: Detail a popis detekčního modelu vzduchu. [42]

## 5.3 Vybrané automatické injektory dostupné na trhu

Od roku 1964 je Medrad celosvětově působící firmou s vedoucím postavením mezi výrobci a distributory na trhu. Medrad vyvíjí produkty, na které lékaři spoléhají a poskytují vynikající výkon, který umožňuje či zlepšuje diagnostické a terapeutické medicínské procedury pro CT, MRI a kardiovaskulární aplikace. [20]

V následujících podkapitolách představím vybrané injektory pro jednotlivé zobrazovací metody. Jelikož jde technika v dnešní době velmi kupředu a neustále se vyvíjí něco nového, jsou v této práci uvedeny pouze tři typy injektorů a to pro CT, MRI a DSA.

### 5.3.1 Medrad Stellant®

Stellant (Obrázek 20) je programovatelný dvouhlavý CT injektor, který vstřikuje kontrast i fyziologický roztok. Objem každé stříkačky je 200 ml. Injektor obsahuje ohřívače kontrastní látky a fyziologického roztoku. Barevný dotykový displej umožňuje jednak volitelnost parametrů, jako je průtok, objem či zpoždění vstřiku, tak také zobrazuje průběh vstřiku kontrastní látky a fyziologického roztoku. Stellant je navržen pro komplexní CT vyšetření. [2]



Obrázek 20: Medrad Stellant® CT injektor. [2]

### 5.3.2 Medrad Spectris® Solaris EP

Spectris Solaris (Obrázek 21), firmy Medrad, je dvouhlavý tlakový injektor kontrastní látky a fyziologického roztoku k MRI vyšetření. Objem stříkačky pro kontrastní látku je 65 ml a 115 ml pro fyziologický roztok. Tento injektor je MRI kompatibilní. Technologie optických vláken umožňuje přímou a spolehlivou komunikaci. Injektor obsahuje barevný dotykový displej se zobrazením průběhu

vstříku kontrastní látky a fyziologického roztoku. Umožňuje volitelnou rychlost a dobu vstřikování, objem a typ aplikované látky, prodlevu skenování. [2] [14] [20]



Obrázek 21: Medrad Spectris® Solaris EP MR injektor. [14]

### 5.3.3 Medrad Mark V ProVis®

Mark V ProVis (Obrázek 22) je programovatelný injektor pro aplikaci kontrastní látky při angiografickém vyšetření. Objem injekční stříkačky je 60 ml, 150 ml nebo 200 ml. Umožňuje nastavitelnou rychlost vstřikování dle typu stříkačky od 0,3 ml/s do 50 ml/s, dobu a objem aplikované látky, tlakovou limitaci, prodlevu RTG expozice a jiné. Výhodou je nastavitelnost až čtyř fází v jednom programu a možnost ukládání do paměti. [2]



Obrázek 22: Medrad Mark V ProVis® Angiography Injection System. [2]

# PRAKTICKÁ ČÁST

## 6 Návrh a realizace kalkulátoru

Cílem bakalářské práce je navrhnout kalkulátor pro automatizovaný výpočet optimální dávky kontrastní dávky pro klinickou praxi. Dnes je tato problematika na klinických pracovištích řešena pomocí tištěných norem, pravidel a informací, kterými se lékaři a radiologičtí asistenti při podání kontrastní látky řídí. Návrh prostředí pro automatizovanou optimalizaci dávky má sloužit především k usnadnění výběru a výpočtu optimální dávky podané kontrastní látky během vyšetření.

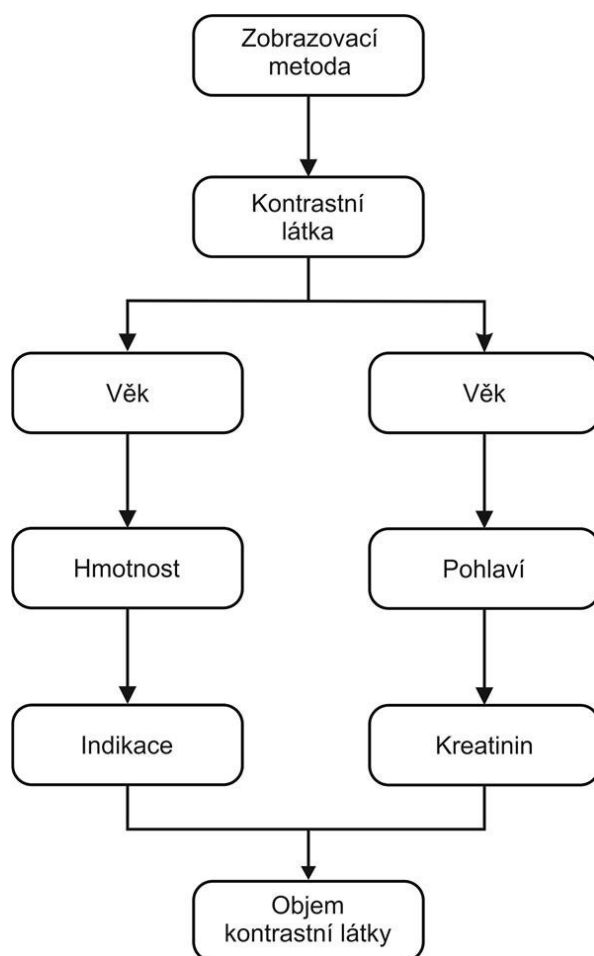
Na začátku realizace návrhu kalkulátoru pro automatizovanou optimalizaci dávky kontrastní látky, bylo nejprve potřeba stanovit základní požadavky, které by měla aplikace obsahovat tak, aby splňovala striktně stanovené limity. Následujícím krokem byl výběr vhodného programovacího jazyka k realizaci kalkulátoru.

### 6.1 Základní parametry

Výpočet optimální dávky kontrastní látky závisí na mnoha faktorech, jako je pohlaví, věk, hmotnost a hodnota sérového kreatininu pacienta. Poté také typ vyšetření a výběr kontrastní látky. Všechny tyto základní parametry se významně podílejí na výpočtu podaného množství v mililitrech.

Obecně je známo, že dítěti je vždy podáno výrazně menší množství látky než dospělému a ženám méně než mužům. Hodnota kreatininu určuje funkci ledvin pacienta a je tedy důležitá pro výběr vhodné kontrastní látky na dané bázi.

Na základě těchto požadavků byl vytvořen návrh, který určuje závislost parametrů na výsledný podaný objem kontrastní látky (Obrázek 23). Objem kontrastní látky, jak již bylo zmíněno, je závislý na mnoha faktorech, které lze rozdělit do dvou větví. První větev určuje doporučené množství látky, které je závislé na věku (dítě, dospělý), hmotnosti pacienta a indikaci vyšetření. Druhá větev je zaměřena na případné nežádoucí účinky vyšetřované osoby. Pro tuto detekci a varování je důležitý věk, pohlaví a hodnota kreatininu v krevním séru pacienta.



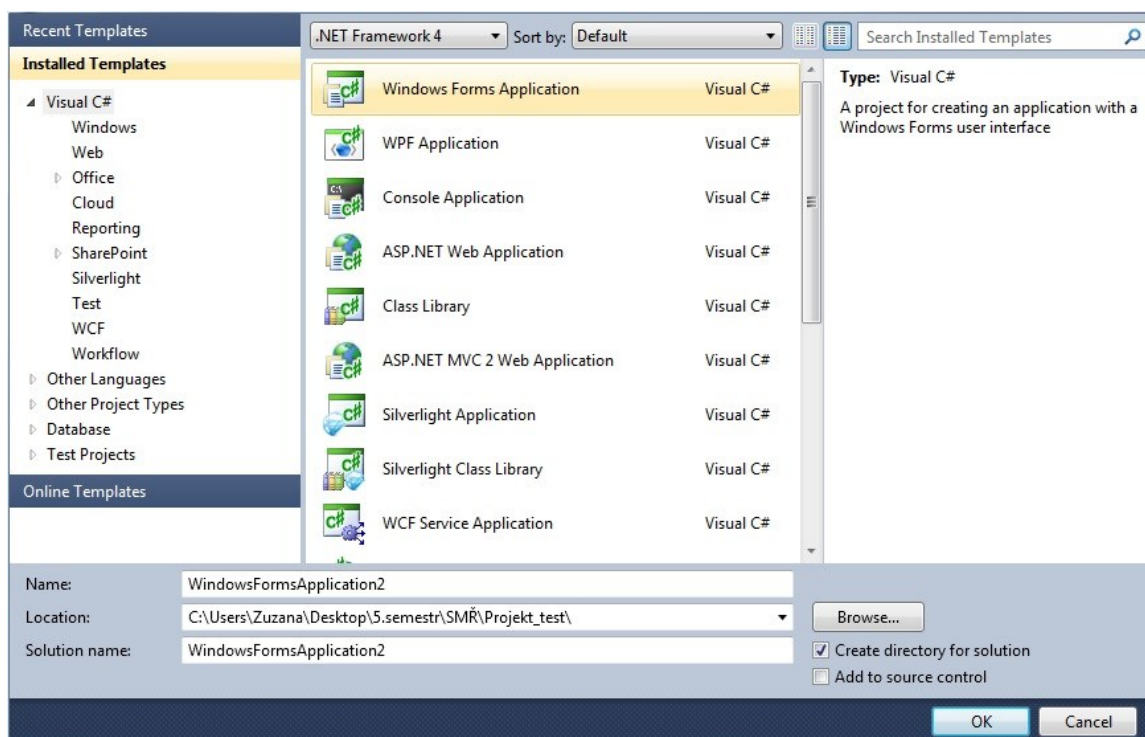
Obrázek 23: Blokové schéma závislosti parametrů.

## 6.2 Programovací jazyk C#

Pro realizaci kalkulátoru byl vybrán objektově orientovaný programovací jazyk C# (čteno „C sharp“), který je navržený pro vytvoření různorodých aplikací, které běží na rozhraní .NET Framework. [33]

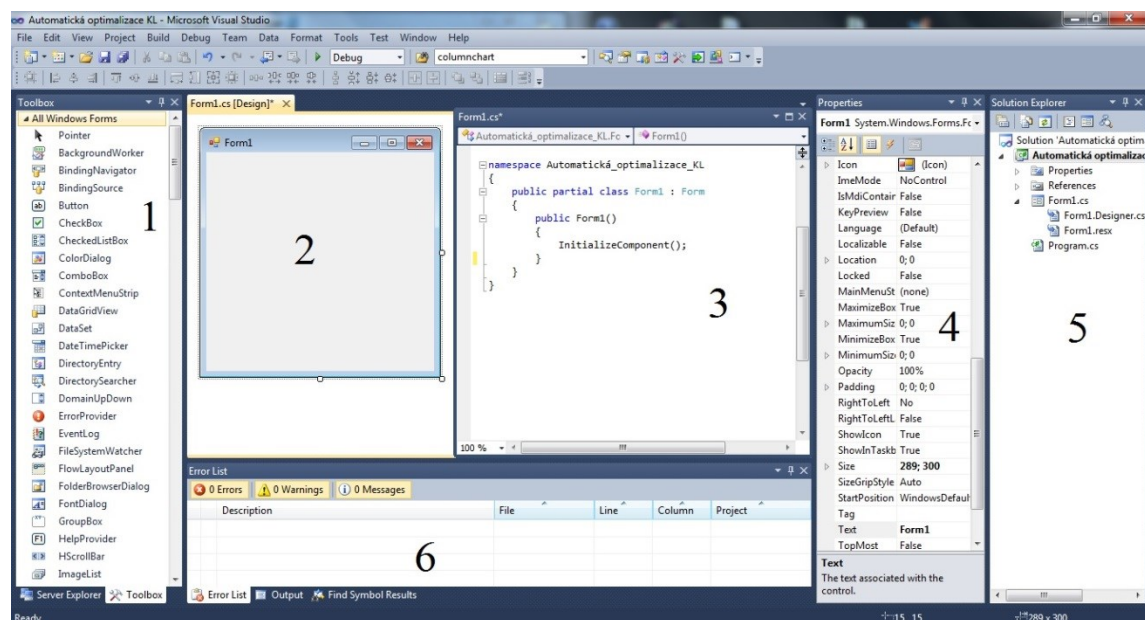
*„Visual C# je implementace jazyka C# společnosti Microsoft. Visual Studio podporuje Visual C# s plně vybaveným editorem kódu, kompilátorem, šablonami projektu, návrháři, průvodci kódem, výkonným a snadno použitelným ladicím programem a dalšími nástroji. Knihovna tříd rozhraní .NET Framework poskytuje přístup k řadě služeb operačního systému a dalším užitečným a dobře navrženým třídám, které umožňují vývoj výrazně urychlit.“* [33]

Po načtení programu je potřeba vybrat v nabídce **File** položku **New Project**. Poté se objeví nabídka, ve které je nutné pro vytvoření uživatelského rozhraní definovat **Windows Form Application** (Obrázek 24). V této části se zadává také název a místo uložení aplikace.



Obrázek 24: Úvodní obrazovka a výběr.

Po potvrzení předešlého nastavení se objeví hlavní obrazovka vývojového prostředí (Obrázek 25).



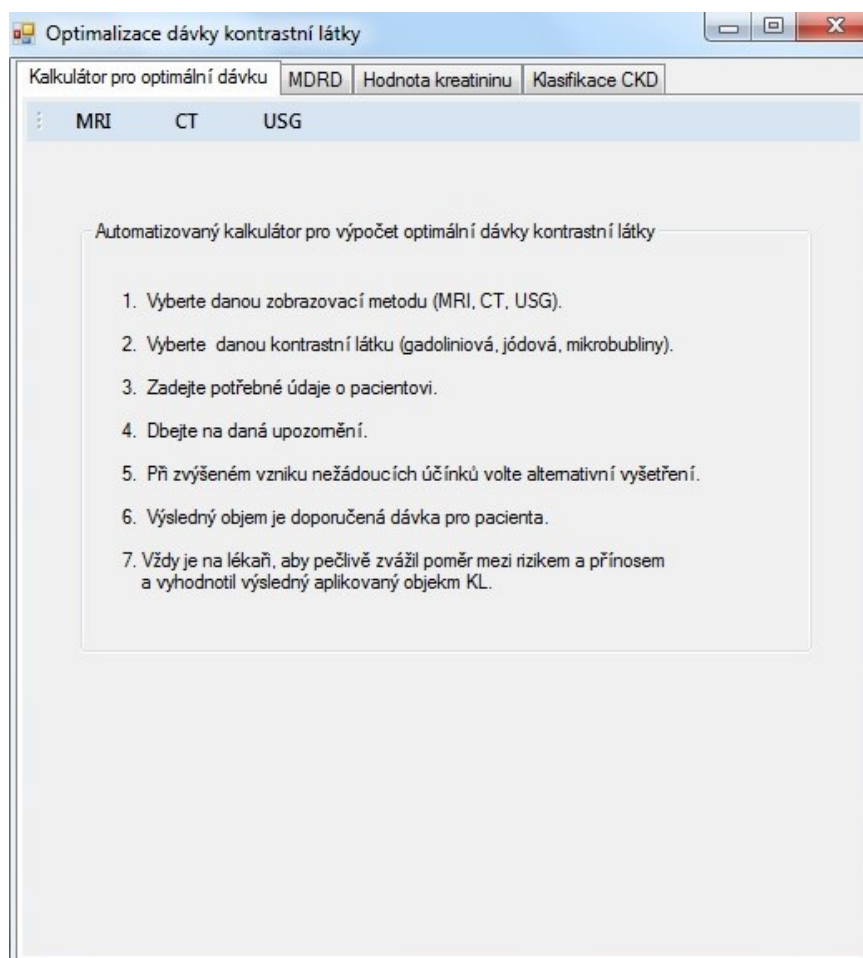
Obrázek 25: Hlavní obrazovka vývojového prostředí (1. Panel nástrojů, 2. Grafické uživatelské rozhraní, 3. Kód programu, 4. Vlastnosti nástrojů, 5. Průzkumník, 6. Přepínatelné okno hlášení).

## 7 Popis části aplikace kalkulátoru

Aplikace kalkulátoru pro automatizovanou optimalizaci dávky kontrastní látky zahrnuje jak výpočet optimální dávky v mililitrech, tak výpočet glomerulární filtrace pacienta a další důležité hodnoty v přehledových tabulkách – chronické onemocnění ledvin a závislost hodnoty kreatininu na pohlaví a věku. Součástí aplikace je varování, signalizace v případě vzniku nežádoucích reakcí u pacienta s kritickými hodnotami, a možnost výběru alternativní kontrastní látky. Kalkulátor je navržen primárně pro intuitivní použití v klinické praxi.

### 7.1 Kalkulátor pro optimální dávku

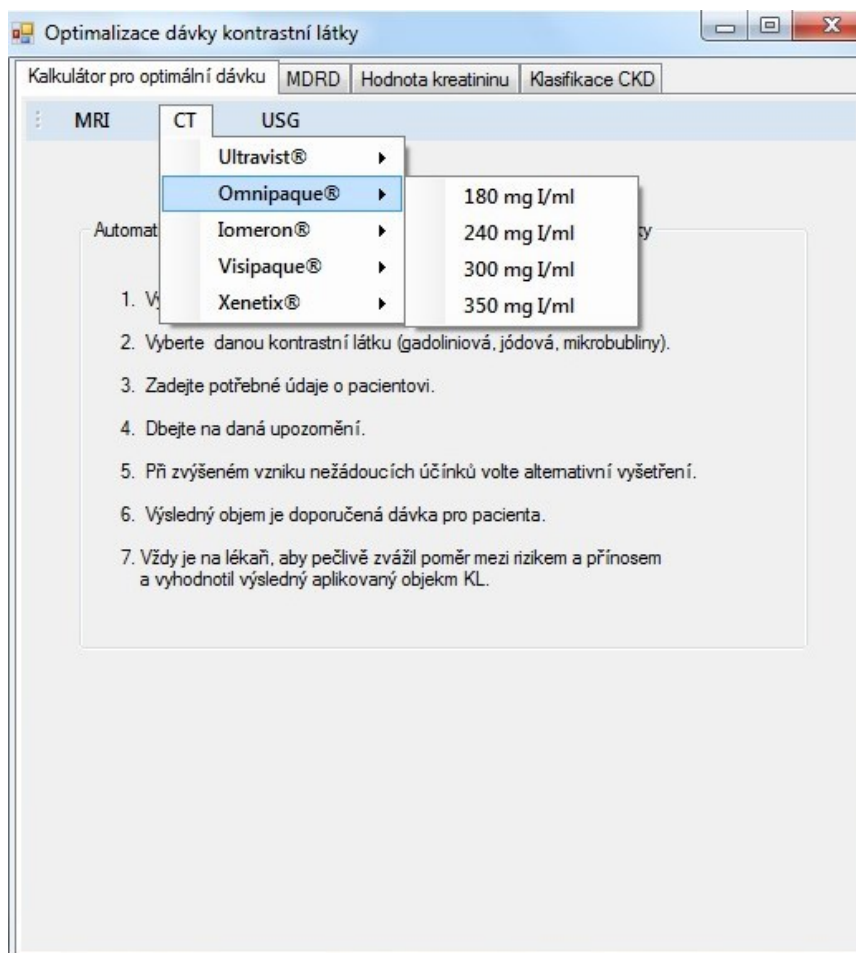
Na Obrázek 26 lze vidět náhled uživatelského rozhraní v programu C# s pokyny pro výpočet optimální dávky kontrastní látky.



Obrázek 26: Pokyny pro výpočet dávky kontrastní látky (Nápověda).



Uživatel si nejprve zvolí jednu ze zobrazovacích metod (MRI, CT, USG) a poté danou kontrastní látku, kterou chce pacientovi aplikovat. Na výběr jsou pouze SÚKL schválené kontrastní látky. Konkrétně u CT zobrazovací metody si uživatel volí jódové kontrastní látky s rozšířeným výběrem o koncentraci jódu daného přípravku (Obrázek 27).



Obrázek 27: Výběr zobrazovací metody a kontrastní látky.

Uživatel je povinen dále vyplnit potřebné údaje o pacientovi a typu vyšetření. Nejprve si volí z jednotlivých „Radion Buttonech“ dané odpovídající pohlaví pacienta. Aplikace umožňuje pouze jeden výběr a pro správný výpočet musí uživatel zvolit právě jednu variantu. Věk pacienta se zadává v letech a ovládací prvek „Numeric Up Down“ umožňuje šipkami jednoduše hodnotu věku zvýšit případně snížit. Hmotnost pacienta se uvádí v kilogramech a je zde použit předchozí prvek k jednoduššímu zadávání či změně. Hodnota sérového kreatininu je velmi důležitá pro výpočet a uvádí se v jednotkách  $\mu\text{mol/l}$ . Pro správný průběh výpočtu, musí být dodržena následující podmínka – hodnota kreatininu v krevním séru musí být v rozmezí 50–1500  $\mu\text{mol/l}$ . Pomocí prvku „Combo Box“ je uživateli vypsán seznam indikací pro vybranou kontrastní látku. Z toho seznamu volí právě jednu možnost.

Aktivací ovládacího prvku „Vypočti“ se načtou údaje ze všech polí pro zadávání a zároveň se kontroluje, zda hodnoty jednotlivých polí odpovídají předepsaným intervalům. Následně je proveden výpočet v programovacím kódu (kód běží skrytě na pozadí). Výsledný objem kontrastní látky v mililitrech je zobrazen v poli „Kalkulace dávky KL“.

Na Obrázek 28 lze vidět příklad koncového výpočtu objemu, výběr gadoliniové kontrastní látky MultiHance®, určené pro MRI vyšetření ženě ve věku 25 let, hmotnosti 65 kg, hodnotě kreatininu 88  $\mu\text{mol/l}$  a typu vyšetření MRA. Této pacientce je doporučeno podat kontrastní látku MultiHance® o celkovém objemu 13 ml.

Optimalizace dávky kontrastní látky

Kalkulátor pro optimální dávku MDRD Hodnota kreatininu Klasifikace CKD

MRI CT USG

**MultiHance®** [Nápověda](#)

Pohlaví ☒ žena ☐ muž

Věk 25 Kreatinin 88,0  $\mu\text{mol/l}$

Hmotnost 65,0 kg Indikace MRA

Vypočti

KALKULACE DÁVKY KL

**13 ml**

RESET

Obrázek 28: Příklad výpočtu objemu kontrastní látky.

## 7.2 Výpočet glomerulární filtrace

Na základě hodnoty glomerulární filtrace pacienta, lékař rozhoduje o aplikaci kontrastní látky. Náhled uživatelského rozhraní v programu C# pro výpočet glomerulární filtrace dle MDRD vzorce (Obrázek 29).

Obrázek 29: Návrh uživatelského rozhraní – MDRD.

Pro výpočet glomerulární filtrace je nutné zadat pohlaví a věk (roky) pacienta, hodnotu kreatininu, urey a albuminu v krevním séru. Aby výpočet proběhl v pořádku, musí být splněny následující podmínky:

- hodnota kreatininu v krevním séru musí být v rozmezí 50–1500  $\mu\text{mol/l}$
- hodnota urey v krevním séru musí být v rozmezí 0–90  $\text{mmol/l}$
- hodnota albuminu v krevním séru musí být v rozmezí 5–60  $\text{g/l}$

Ovládací prvek „Vypočti“ plní stejnou funkci, jako u předchozího výpočtu optimální dávky KL. Glomerulární filtrace se uvádí v  $\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73\text{ m}^{-2}$ . Dle výsledné hodnoty lze automaticky určit, zda pacient trpí chronickým onemocněním ledvin (CKD) a v jakém je stádiu.

Na obrázku lze vidět, že muž ve věku 60 let, hodnotou kreatininu 146  $\mu\text{mol/l}$ , urey 8  $\text{mmol/l}$  a albuminem 12  $\text{g/l}$ , má sníženou funkci ledvin (Obrázek 30). Pacient má sníženou hodnotu glomerulární filtrace a projevuje se tedy u něj chronické onemocnění ledvin. Konkrétně s hodnotou GF 0,5215  $\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73\text{ m}^{-2}$ , CKD ve třetím stádiu. U takového pacienta by měl lékař volit alternativní vyšetření.

Obrázek 30: Příklad výpočtu glomerulární filtrace.

### 7.3 Doplnující tabulky a upozornění

Aplikace obsahuje také dvě důležité a přehledné tabulky pro správné rozhodnutí podání kontrastní dávky. Hodnoty z těchto tabulek jsou využity k naprogramování výstrah a upozornění. Jendou z nich je klasifikace chronického onemocnění ledvin s rozdělením na pět stádií a stručným popisem onemocnění (Obrázek 31). Druhá přehledová tabulka znázorňuje mezní hodnoty kreatininu v krevním séru dle věku a pohlaví (Obrázek 32).

Optimalizace dávky kontrastní látky

Kalkulátor pro optimální dávku MDRD Hodnota kreatininu Klasifikace CKD

**KLASIFIKACE CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN (CKD)**

Stadium	Popis	GFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	GFR [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]
1	proteinurie, zachována GFR	> 90	> 1,5
2	mírná renální insuficience	60 - 90	1 - 1,49
3	středně těžká renální insuficience	30 - 60	0,5 - 0,99
4	těžká renální insuficience	15 - 30	0,25 - 0,49
5	selhání ledvin/hemodialýza	< 15	< 0,25

Obrázek 31: Tabulka klasifikace chronického onemocnění ledvin.

Optimalizace dávky kontrastní látky

Kalkulátor pro optimální dávku MDRD Hodnota kreatininu Klasifikace CKD

**HODNOTY KREATININU DLE ROVNICE MDRD**

Věk	Muž [μmol/l]	Žena [μmol/l]
20	250	200
30	235	190
40	225	175
50	210	160
60	205	155
70	200	150
80	195	145

Obrázek 32: Tabulka hodnot kreatininu v krevním séru.

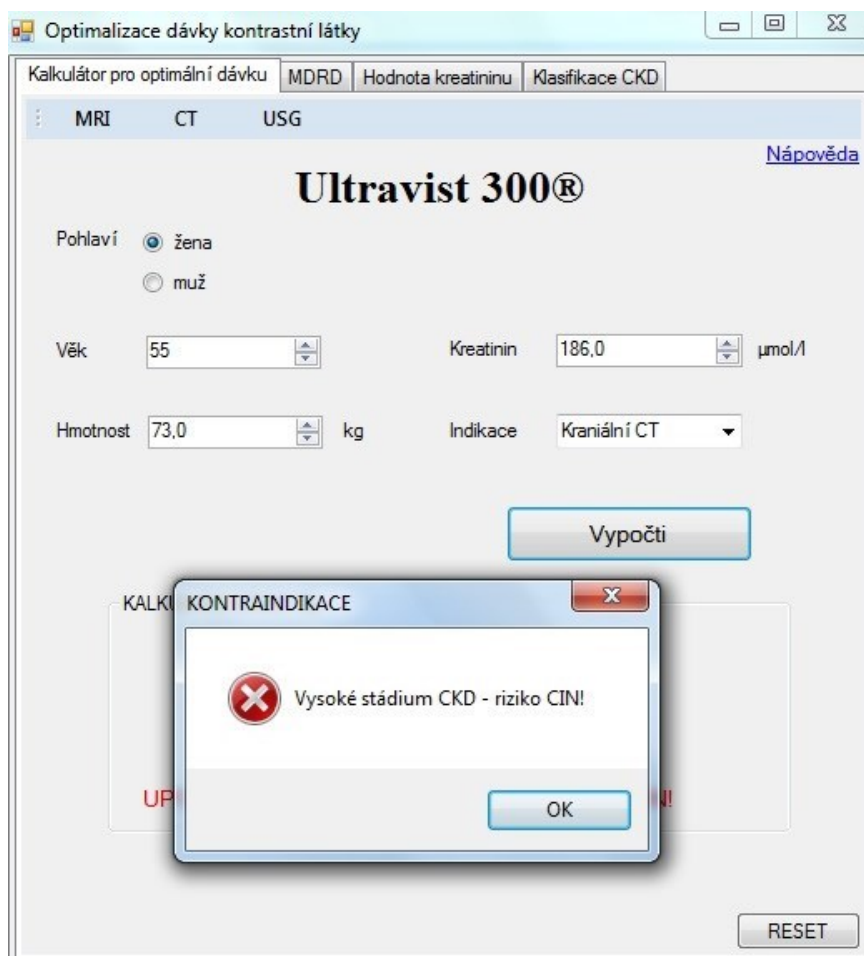
Uživatel (lékař) je upozorněn signalizací v případě vzniku nežádoucích reakcí u pacienta s kritickými hodnotami. Také v případě nevyplněných, nesprávně zadaných či nevyhovujících údajů.

Na obrázku lze vidět upozornění, že gadoliniová kontrastní látka Gadovist® při indikaci celotělového MRI, může být podána pediatrickým osobám od 7 let (Obrázek 33).

S narůstající hodnotou kreatininu v krevním séru, klesá funkce ledvin pacienta a zvyšuje se tak pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. V takovém případě je zadavatel opět upozorněn varovným oknem (Obrázek 34) a je na lékaři, aby pečlivě zvážil a vyhodnotil poměr mezi rizikem a přínosem.

The screenshot shows a software window titled "Optimalizace dávky kontrastní látky". Inside, there are tabs for "MDRD", "Hodnota kreatininu", and "Klasifikace CKD". Below these are sub-tabs for "MRI", "CT", and "USG". The "MRI" tab is active, displaying the "Gadovist®" logo and a "Nápověda" link. The form includes fields for "Pohlaví" (radio buttons for "žena" and "muž"), "Věk" (5), "Kreatinin" (51,0  $\mu\text{mol/l}$ ), "Hmotnost" (23,0 kg), and "Indikace" (Celotělové MRI). A "Vypočti" button is present. A warning dialog box titled "KONTRAINDIKACE" is overlaid, featuring a yellow warning icon and the text "Přípravek Gadovist® se podává od 7 let." with an "OK" button. A "RESET" button is located at the bottom right of the main window.

Obrázek 33: Kontraindikace pediatrickým osobám mladších 7 let.



Obrázek 34: Upozornění na zvýšený výskyt nežádoucích účinků.

Aplikace také obsahuje nouzové tlačítko „RESET“, které se nachází v pravém dolním rohu. Pracuje na principu smazání dosavadních hodnot a obnovení kalkulátoru. Je zde nastaveno pro různé situace, zejména dojde-li k chybě a zadavatel si nebude vědět rady – není potřeba vypínat celou aplikaci.

## 8 Závěr

Ve své bakalářské práci jsem se zabývala řešením kontrastních látek, zaměřenou především na schválené kontrastní látky Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Jejich nežádoucími účinky, principy a vlastnostmi u jednotlivých zobrazovacích metod (CT, MRI, USG). Cílem práce bylo na základě teoretických znalostí a faktů problematiky podání kontrastních látek realizovat kalkulátor pro automatizovanou optimalizaci dávky kontrastní látky.

Bakalářská práce řeší problematiku vyšetření s kontrastem u vybraných radiodiagnostických metod. Po provedené úvodní rešerši bych si dovolila tvrdit, že hlavním problémem je optimální dávka, která je pacientovi podána, ať už manuálně nebo pomocí tlakového injektoru. Avšak některá vyšetření se bez automatických injektorů neobejdou, proto má práce zahrnuje také kapitolu o jejich významu a technickému řešení detekce vzduchových bublin při aplikaci kontrastní látky.

Kalkulátor pro automatizovanou dávku kontrastní látky jsem realizovala v objektově orientovaném programovacím jazyce C#. Mým cílem bylo nejen splnit požadavky zadání, ale především vytvořit takovou aplikaci, která by měla přínos v klinické praxi. Z tohoto důvodu jsem svou práci konzultovala s odbornými lékaři. Aplikace je navržena pro intuitivní použití a ovládá se pomocí přehledného grafického uživatelského rozhraní, ve kterém se dají jednotlivé vstupní parametry pacienta měnit. Výsledným výstupem je výpočet doporučené dávky pro daného pacienta u daného typu vyšetření. V některých případech je výstupem upozornění či výstraha nebezpečí vzniku nežádoucích reakcí, kterým je velmi důležité předcházet. Poté je vždy na lékaři, aby pečlivě zvážil poměr mezi rizikem a přínosem a vyhodnotil výsledný aplikovaný objem kontrastní látky.

Na základě testování navrženého kalkulátoru v Nemocnici Podlesí a. s. v Třinci, jsem mohla zhodnotit přínos jak z mého pohledu, tak pohledu lékaře Oddělení intervenční radiologie MUDr. Michala Kodaje. Zde si jej dovoluji citovat: „*Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci a výpočetní tomografii jsou denně aplikovány a patří mezi nejčastěji podávaná farmaka v nemocničních zařízeních. Vzhledem k rozvoji moderní medicíny a nutnosti jejich aplikace se kalkulátor stal nedílnou součástí při rozhodování o podání kontrastních látek pacientům, zejména pak pacientům v riziku. Jako první komplexní kalkulátor v naší klinické praxi umožňuje předejít možným komplikacím po aplikaci a při nemožnosti aplikace kontrastní látky sám navrhne řešení v podobě alternativního vyšetření. Kalkulátor budeme využívat v naší denní praxi nejen v rámci našeho pracoviště, věříme, že se stane součástí běžného klinického procesu na většině radiologických pracovišť v České republice.*“ Z mého pohledu je aplikace pro klinickou praxi dostatečná především k předcházení vzniku nežádoucích účinků a snadnějšímu a rychlejšímu přepočtu výsledného objemu aplikované kontrastní látky pacientovi. Beta verze navrženého kalkulátoru má ve stávající verzi jisté limity, je zapotřebí kontinuální aktualizace dle nových guideliness, doplnit o verzi v anglickém jazyce a případných dalších požadavků klinické praxe. Jedna z dalších možností vývoje stávajícího výpočetního algoritmu je jeho implementace na základě metod umělé inteligence.



## Seznam použité literatury

- [1] (EDS)., Henrik S. Thomsen ...). *Contrast media safety issues and ESUR guidelines*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2009. ISBN 978-354-0727-842.
- [2] Bayer HealthCare: Radiology & Interventional. [online]. Dostupné z: <http://www.medrad.com/>
- [3] BAYER PHARMA AG. *Gadovist: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Německo, 2013.
- [4] BAYER PHARMA AG. *Primovist: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Německo, 2011.
- [5] BAYER PHARMA AG. *Ultravist: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Německo, 2011.
- [6] BAYER S.R.O. *Gadovist® 1.0 mmol/l: Gadobutrol*. © Bayer Pharma AG 2012.
- [7] BRACCO IMAGING DEUTSCHLAND. *MultiHance: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Německo, 2011.
- [8] BRACCO IMAGING S.P.A. *ProHance: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Itálie, 2012.
- [9] BRACCO IMAGING S.P.A. *SonoVue: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Itálie, 2011.
- [10] BRACCO S.P.A. *Iomeron: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Itálie, 2008.
- [11] BRACCO. *ProHance®: Gadoteridol, When Stability Matters*. 2012.
- [12] BROWN, Mark A a Richard C SEMELKA. *MRI: basic principles and applications*. 3rd ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Liss, 2003, xiv, 265 p. ISBN 04-714-3310-1.
- [13] *Contrast media in ultrasonography: basic principles and clinical applications*. 1st ed. New York, NY: Springer, 2005, p. cm. ISBN 35-404-0740-5.
- [14] *Contrast Media Injectors: Diagnostic Imaging Accessories & Supplies catalog for new items this year*. Dostupné z: <http://www3.gehealthcare.com/en/Products>
- [15] COVIDIEN. *Optiray: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Německo, 2011.
- [16] Cram: Radsci 360 Automatic Injection Devices. [online]. Dostupné z: <http://www.cram.com/flashcards/radsci-360-automatic-injection-devices-1662960>
- [17] Čihák, J.: Ústní sdělení, Workshop: Využití telemedicíny v infuzní terapii I., technické principy infuzní techniky, 2014.
- [18] ČIHÁK, Josef a Martin AUGUSTÝNEK. *Infuzní technika a hemodialyzační technika a technologie*. VŠB - Technická univerzita Ostrava. Ostrava, 2013. ISBN 978-80-248-3100-8.
- [19] DAWSON, Peter H a W CLAUS. *Contrast media in practice: questions and answers*. 2nd ed. New York: Springer Verlag, 1998, xix, 304 p. ISBN 35-406-4759-7.
- [20] Edomed: Zdravotnické prostředky zejména pro radiodiagnostiku a nukleární medicínu. [online]. Dostupné z: <http://www.edomed.cz/medrad>
- [21] FERDA, Jiří, Milan NOVÁK a Boris KREUZBERG. *Výpočetní tomografie*. Praha: Galén, c2002, 663 s. ISBN 80-726-2172-6.
- [22] FERDA, Jiří. *CT angiografie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2004. ISBN 80-726-2281-1.

- [23] GE HEALTHCARE AS. *Omnipaque: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Norsko, 2010.
- [24] GE HEALTHCARE AS. *Omniscan: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Norsko, 2011.
- [25] GE HEALTHCARE AS. *Optison: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Norsko.
- [26] GE HEALTHCARE. *Visipaque: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Norsko, 2010.
- [27] GUERBET. *Dotarem: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Francie, 2010.
- [28] GUERBET. *Telebrix: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Francie, 2010.
- [29] GUERBET. *Xenetix: souhrn údajů o přípravku, příbalový leták*. Francie, 2007.
- [30] HELM, Lothar, André E MERBACH a Éva TÓTH. *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*. Second edition /. pages cm. ISBN 978-111-9991-762.
- [31] KRAUSE, Edited by Werner. *Contrast agents II: optical, ultrasound, X-ray imaging and radiopharmaceutical imaging*. Berlin: Springer. ISBN 978-364-2077-890.
- [32] Metodický list intravaskulárního podání jódových kontrastních látek (JKL). *Radiologická společnost: České lékařské společnosti*. Dostupné z: <http://www.crs.cz/>
- [33] Microsoft: Developer Network. [online]. Dostupné z: <http://msdn.microsoft.com/>
- [34] PETEROVÁ, Věra. CT - základy vyšetření, indikace, kontraindikace, možnosti, praktické zkušenosti. *Medicína pro praxi*. 2010. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz>
- [35] Quizlet: Chapter 3 automatic pressure injectors. [online]. Dostupné z: <http://quizlet.com/11700830/>
- [36] SEIDL, Z., a kol. *MultiHance®: gadobenate dimeglumine, Výsledky ze studie Merit*. Bracco. 2011.
- [37] SEIDL, Zdeněk a Manuela VANĚČKOVÁ. *Magnetická rezonance hlavy, mozku a páteře*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 319 s. ISBN 978-802-4711-065.
- [38] SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Vyd. 1. Praha: Grada, 368 s., iv s. obr. příl. ISBN 978-80-247-4108-6.
- [39] *Směrnice ESUR pro používání kontrastních látek: Evropská společnost urogenitální radiologie*. Dostupné z: <http://www.esur.org/>
- [40] SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- [41] SVOBODA, Lukáš. Poškození ledvin kontrastní látkou. *Medicína pro praxi*. 2007. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/>
- [42] *United States Patent: Medical fluid Injector* [patent]. US5868710 A.
- [43] VÁLEK, Vlastimil a Jan ŽIŽKA. *Moderní diagnostické metody: Magnetická rezonance. III. díl*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1996, 43 s. ISBN 80-701-3225-6.
- [44] VÁLEK, Vlastimil a Pavel ELIÁŠ. *Moderní diagnostické metody*. 1. vyd. Brno: IDVPZ, 1998. ISBN 80-701-3294-9.
- [45] VÁLEK, Vlastimil a Pavel ELIÁŠ. *Moderní diagnostické metody*. 1. vyd. Brno: IDVPZ, 1996, 76 s., obr. příl. ISBN 80-701-3215-9.
- [46] VOLUME EDITOR, Werner Krause. *Contrast agents I: magnetic resonance imaging*. Berlin: Springer, 2002. ISBN 35-404-2247-1.
- [47] VYMAZAL, Josef. Systémová nefrogenní fibróza a kontrastní látky používané v magnetické rezonanci. *Medicína pro praxi*. 2007. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz>
- [48] ZIMA, Tomáš, Vladimír TEPLAN, Vladimír TESAR, Jaroslav RACEK, Otto SCHUCK, Jan JANDA, Bedřich FRIEDECKÝ, Zdeněk KUBÍČEK a Josef KRATOCHVÍLA. Doporučení

- České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace. *Česká společnost klinické biochemie: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně*. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/>
- [49] ŽIŽKA, Jan, Josef VYMAZAL, Marek MECHL, Ludovít KLZO a Jaroslav TINTĚRA. Kontraindikace a rizika vyšetření pomocí magnetické rezonance: doporučení pro aplikaci gadoliniových kontrastních látek se zřetelem na minimalizaci rizika vzniku nefrogenní systémové fibrózy. *Česká radiologie*. 2010. Dostupné z: <http://www.cesradiol.cz/>